Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: Hans Spatz und Walter Trummert, München 38, Eddastraße 1 / Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Straße 26
Der Verlag behält sich das ausschließliche Recht der Vervielfältigung, Übersetzung und Verbreitung der veröffentlichten Beiträge vor
MÜNCHEN, 30. AUGUST 1957 99. JAHRGANG : HEFT 35

FORSCHUNG UND KLINIK

Über die Verschiedenartigkeit der Grundlagen unserer Therapie*)

von P. MARTINI

Zusammenfassung: Der eine Teil der Therapie ist nicht nur Wissenschaft; dieser Teil betrifft die klinische Medizin und besonders die praktische Therapie am Krankenbett. Ihm steht ein kleinerer, aber darum nicht weniger wichtiger Zweig der Therapie gegenüber, das ist die Therapie als Forschung; von ihr gilt, daß sie durchaus wissenschaftlich sein muß, was aber nicht identisch mit naturwissenschaftlich gemeint sein darf. Diese wissenschaftliche therapeutische Forschung wird um so „exakter" sein können, je weniger komplizierende Faktoren jeweils eine Rolle in ihr spielen. Als besonders erschwerend erweisen sich dabei die Komplikationen, die in seelischen Faktoren begründet sind. Die Sicherungen einer therapeutischen Forschung sind verschiedener Art und verschiedenen Grades, je nachdem es leicht, schwierig oder unmöglich ist, Mitursachen auszuschalten. Auch die unwissentliche Versuchsanordnung gehört zu den Methoden, durch die Mitursachen (hier die Suggestion) eliminiert werden sollen. Eine weitere Voraussetzung der therapeutischen Forschung ist die Schaffung eines Maßstabs, d. h. der therapeutische Vergleich. In je höherem Maße diese Voraussetzungen eingehalten werden, um so mehr kann eine so begründete und geprüfte Therapie als rationale Therapie bezeichnet werden. Es werden Beispiele aus der Medizingeschichte als Beweise dafür angeführt, in wie folgenschwere Irrtümer die Medizin anderenfalls geraten kann.

Beim Menschen ist es aber nicht möglich, die oben genannten Voraussetzungen immer vollkommen zu verwirklichen. Wir müssen uns deshalb nicht selten mit Beweisführungen geringerer Schlüssigkeit begnügen. Dazu gehören die Formen der Therapie, die nicht auf einen überzeugenden klinischen Beweis, sondern auf Analogieschlüsse zum pharmakologischen oder auch zum physiologischen Tierexperiment sich gründen. Als dritte Möglichkeit kommt dazu die Begründung und Rechtfertigung einer Therapieform aus der ärztlichen Tradition. Als rational im engeren Sinn können nur die Therapieformen anerkannt werden, die in einer systematischen therapeutisch klinischen Forschung geprüft worden sind. Aber im weiteren Sinn rational, also der Vernunft wenigstens nicht wider-

Summary: One side of therapy consists not only of science; it concerns clinical medicine and particularly practical therapy at the patient's bedside. Confronting this, is a small, but no less important branch of therapy — i.e. therapy as research. The main thing is that it must be strictly scientific, but must not be identical with natural science. The fewer the complicated factors involved, the more "exact" will be this scientific therapeutic research. Particularly difficult are the complications based on emotional factors. The verifications of therapeutic research are of a different kind and degree, depending upon whether it is easy, difficult, or impossible, to eliminate concurring factors. Also the unconscious test-arrangement is one of those methods by which concurring factors can be eliminated (in this case the suggestion). A further presuposition of therapeutic research is the establishment of a standard, i. e. the therapeutic comparison. The more these presuppositions are followed, the more an approved and established therapy can be denoted as a rational therapy. Examples in medical history are mentioned to point out the disastrous errors which medicine may otherwise run into.

In men, however, it is impossible to fully realize the above-named presuppositions. Therefore, we must be satisfied with less conclusive proofs. For instance, those forms of therapy are here included which are not based on a convincing clinical proof, but on conclusions from analogies in the pharmacological or physiological animal-experiment. A third possibility is the confirmation and justisfication of a therapy by medical tradition. Only those forms of therapy have been investigated by systematic therapeutic clinical research can be acknowledged as strictly rational. As rational in a wider sense — i.e. at least not contradictory to reason — can be considered the two latter possibilities of confirming a therapy. The proof of psychotherapeutic methods is, on principle, also subject to these rules.

Résumé: L'une des parties de la thérapeutique n'est pas uniquement science; cette partie concerne la médecine clinique et en particulier la thérapeutique pratique au chevet du malade. L'autre partie de la thérapeutique, plus petite, mais aucunément moins importante, concerne la thérapeutique en tant que recherche; elle devra absolument ressortir à la science ce qui, toutefois, n'est pas identique avec sciences naturelles. Cette recherche thérapeutique scientifique pourra être d'autant plus «exacte» que les facteurs compliquants, y jouant un rôle, seront moindres. Les complications particulièrement agravantes sont celles qui sont basées sur des facteurs psychiques. Les garanties d'une recherche thérapeutique sont de diverse nature et de divers degrés, selon qu'il est facile, difficile ou impossible d'éliminer des causes concomitantes. La disposition expérimentale inconsciente entre, elle aussi, dans les méthodes visant l'élimination des causes concomitantes (dans ce cas, la suggestion). Une autre condition primordiale pour la recherche thérapeutique est constituée par la création d'une échelle, c'est-à-dire la comparaison thérapeutique. Plus ces conditions seront observées, plus une thérapeutique fondée et éprouvée de la sorte pourra être qualifiée de thérapeutique rationnelle. L'auteur rapporte des exemples tirés de l'histoire de la médecine qui démontrent dans quelles erreurs funestes peut sinon tomber la médecine.

Or, chez l'homme, il n'est pas possible de réaliser toujours absolument les conditions susindiquées. Par conséquent, il faut souvent se contenter de preuves moins concluantes. En font partie les formes de la thérapeutique qui ne sont pas fondées sur une preuve clinique convainquante, mais sur des conclusions d'analogie par rapport à l'expérimentation animale, pharmacologique ou bien aussi physiologique. S'y ajoute comme troisième possibilité la fondation et la justification d'une forme de la thérapeutique émanant de la tradition médicale. Comme rationnelles, dans un sens plus restreint, on pourra seulement reconnaître les formes de la thérapeutique ayant été éprouvée dans une recherche thérapeutique clinique méthodique. Mais comme ration-

*) Vortrag gehalten am 21. Juni 1957 in München vor der Vereinigung der Fachärzte für innere Medizins Bayerns e. V.

sprechend, können auch die beiden letzteren Möglichkeiten der Begründung einer Therapieform sein. Auch die Beweisführung für psychotherapeutische Methoden ist diesen Regeln grundsätzlich unterworfen.

nelles, dans un sens plus étendu, savoir du moins non contraires à la raison, on pourrait aussi considérer les deux dernières possibilités. La preuve pour ces méthodes psychothérapiques est, par principe, également soumise à ces règles.

Therapie ist genau wie die Medizin selbst nicht nur Wissenschaft, sie ist mehr als Wissenschaft (11), jedenfalls mehr als Naturwissenschaft, und das ganz sicher dann, wenn wir als Ärzte am Krankenbett stehen, an dem wir immer den ganzen Menschen mit Körper, Seele und Geist nicht nur ganz bewußt, sondern allzumeist untrennbar voneinander vor uns haben. Da ist es auch selbstverständlich, daß wir nicht mehr getrennt nach den Kategorien betrachten, überlegen, planen und behandeln können, die einerseits dem körperlichen, andererseits dem seelischen und letztlich noch dem geistigen Bereich des menschlichen Seins gemäß wären. Eine solche Trennung am Krankenbett schlechthin ist nicht durchführbar, und sie wäre erst recht nicht wünschenswert, da die Einheit der ärztlichen Betreuung in Gefahr geraten würde.

Dieses komplexe Verhalten und auch Vorgehen am Krankenbett, so wie es ganz und gar und durch und durch die Domäne besonders des praktischen Arztes nicht nur ist, sondern sein muß, ist aber auch nur ein, wenn auch der an Umfang weitaus größte Teil von dem, was der Begriff „Therapie" beinhaltet.

Der andere, viel kleinere, aber darum nicht weniger unentbehrliche Teil ist im Gegensatz zum ersteren durchaus wissenschaftlich, er sollte es jedenfalls soviel wie irgend möglich sein. Denn er soll die (theoretische) gesicherte Grundlage dessen sein, was der Arzt später am Krankenbett ausübt. Nur darf „wissenschaftlich" hier wiederum nicht identisch mit „naturwissenschaftlich" gemeint sein; solche Beschränkung würde nicht einmal dem Körper des Menschen, sicher aber nicht seiner bleibenden Ganzheit gerecht werden. Damit ist die Frage aufgeworfen, wie die Voraussetzungen einer Wissenschaft aussehen müssen, die sich auf das Körperliche bezieht, welche weiteren Voraussetzungen eine Wissenschaft verlangt oder auch zuläßt, die darüber hinaus die seelischen und geistigen Bezirke angeht, und wie schließlich beides sich dort zusammenfinden soll, wo das Ganze des Leib-Seele-Wesens Mensch Gegenstand der wissenschaftlichen Untersuchung ist. Von weitem gesehen werden manche sagen, das müsse doch sowieso in allen ärztlich-menschlichen Beziehungen der Fall sein. Bei näherem Zusehen aber wird offenbar, daß hier große Differenzierungen bestehen, ich bin versucht zu sagen: glücklicherweise bestehen. Denn das ist ebenso offenbar, daß die Schwierigkeiten der wissenschaftlichen Untersuchungen von irgendwelchen Zusammenhängen im Ablauf einer Erkrankung um so größer sein müssen, je komplizierter, je undurchsichtiger die Situation wird; das aber trifft sicher in um so höherem Maße zu, je mehr das körperliche pathologische Geschehen durch psychische Faktoren mitbeeinflußt oder sogar beherrscht wird, seien sie ihrerseits nun auch pathologisch oder nicht. Insofern sind dann wissenschaftliche Untersuchungen, die (wenn auch nicht grundsätzlich), doch immerhin praktisch sich nur in einem Bereich bewegen, relativ einfacher zu lösen. Das ist das, was ich soeben als ein „Glück" für den wissenschaftlichen Untersucher bezeichnet habe; ich würde besser sagen, als eine Chance für die leichtere Lösung des (therapeutischen) Problems, das er sich gestellt hat. Es ist besonders die Beschränkung auf den körperlichen Bereich, die solche Chancen verheißt. Die Krankheiten, mit denen wir Ärzte uns zu befassen haben, manifestieren sich zu ihrem weitaus größten Teil am Körper; dort aber, wo wir sie als Geisteskrankheiten bezeichnen, erkennen wir sie entweder als eine Folge körperlicher Veränderungen, oder sie ziehen den Körper in Mitleidenschaft und nur ein Teil bleibt übrig, bei dem sich bisher überhaupt keine Korrelation zwischen geistigen Störungen und körperlichen Veränderungen auffinden ließ.

Es ist unleugbar, daß der weitaus größte Teil der Kranken wegen körperlicher Beschwerden oder körperlicher Krankheitssymptome den Arzt aufsucht, und daß auch deshalb schon der größte Teil der täglichen ärztlichen Aufgaben den Körper betrifft. Damit ist nichts darüber gesagt, einen wie großen ursächlichen Anteil seelische Erlebnisse und Verhaltensweisen an der Entstehung körperlicher Krankheiten haben. Aber bei auch noch so selbstkritischer Betrachtung sehen wir immer wieder, daß nicht nur so relativ primitive Störungen wie Frakturen, Luxationen und viele Infektionskrankheiten (sofern keine besonderen Komplikationen vorliegen) unter rein körperlichen therapeutischen Maßnahmen ausheilen, sondern daß auch Erkrankungen, bei denen seelische Mitursachen unbestreitbar häufig eine sehr große Rolle spielen — ich erinnere an das Asthma bronchiale und an die Basedowsche Krankheit —, wiederum oft genug allein durch rein materielle Hilfsmittel, beim Asthma durch Cortison und beim Basedow durch Operation oder Radiojod, in kurzer Zeit zum Abklingen, ja zur Heilung kommen. Ist dann nicht zuzugeben, daß wir bei richtiger Versuchsanordnung, d. h. bei einer guten ärztlichen Planung ausreichend klare Einsichten in die (möglichen) Faktoren eines Krankheitsablaufs erhalten können? Dabei sind die wichtigsten Grundlagen einer ausreichenden Versuchsanordnung immer der therapeutische Vergleich und die Ausschaltung von Mitursachen. Zugegeben, das was ich bisher an krankhaften Situationen zitiert habe, stellt immer noch die relativ einfacheren Probleme dar, mit denen der forschende Arzt es zu tun hat. Alles wird undurchsichtiger, je mehr seelische Faktoren eine Rolle spielen und erst recht, wenn sie schließlich die Szene beherrschen. Darauf werde ich erst in zweiter Linie zu sprechen kommen; das Recht dazu gründet in der soeben angeführten Tatsache, daß das Gros der Krankheiten, mit denen Sie und wir alle es zu tun haben, erfahrungsgemäß mit Maßnahmen zu seiner Befriedung, ja Heilung kommt, die im wesentlichen den Körper betreffen.

Die Therapie aber dürfen wir **rationale Therapie** nennen und nur sie, die die für die jeweilige Krankheitssituation nur irgend erreichbaren, zuverlässigsten Sicherungen eines therapeutischen Weges beigebracht hat. Daß die Sicherungen verschiedener Art und verschiedenen Grades sein werden, je nach der verschiedenen Art der Erkrankungen, deutet sich aus dem Vorhergehenden an und wird in meinen späteren Ausführungen offenbarer werden.

Vielleicht werden Sie jetzt erst Belege dafür verlangen, aus denen hervorgeht, daß es nicht auch ohne eine solche rationale Begründung der Therapie geht. Die Geschichte der Medizin ist der Beweis. Wie soll man das beweisen? Selbstverständlich mußten den naturwissenschaftlich unaufgeklärten früheren Jahrhunderten ganz naturgemäß auch die Entdeckungen der modernen naturwissenschaftlichen Medizin vorenthalten bleiben, wenn auch die Voraussetzungen einer methodischen therapeutischen Forschung in nuce schon seit *Fr. Bacon* gegeben waren. Das böse Wort *Voltaires*, daß ein Arzt einer sei, der Arzeneien, von denen er wenig wisse, in einen Körper schütte, von dem er noch weniger wisse, ist aber auch für die Jetztzeit so ganz nicht außer Kurs gesetzt. Deshalb können Belege aus früheren Jahrhunderten, sie können aber auch aus der allerjüngsten Vergangenheit beigebracht werden. So sind z. B. die großen Schwankungen in der Bewertung und in der Ausgiebigkeit der Aderlässe keineswegs abhängig gewesen von *Harveys* Entdeckung des Blutkreislaufs. Wenn *Pierre Louis* (9) in dem vierten Jahrzehnt des 19. Jahrhunderts die Indikation und Maßlosigkeit der Aderlässe mit Leidenschaft als lebensgefährlich bekämpfen

mußte, wenn der Aderlaß dann wieder lange Zeit ganz obsolet wurde und erst in den letzten Jahrzehnten eine, wie uns jetzt scheint, kritische Verwendung gefunden hat, so ist das einerseits eine klar zu beweisende Behauptung. Es läßt andererseits bei einigem Nachdenken darüber, was sich in den vorausgegangenen Jahrhunderten als Folge von fälschlich unterlassenen und noch mehr von zu häufigen und zu großen Aderlässen — oft zusammen mit schwerem Purgieren – abgespielt haben muß, ermessen, welches Unheil aus ärztlichen Maßnahmen heraus erwachsen kann, deren Indikationen eben nicht rational begründet sind. Ist die Geschichte der medikamentösen Behandlung der Magengeschwüre in der neuesten Zeit zu ihrem allergrößten Teil nicht eine fortgesetzte Kette von Irrtümern? Allein schon die letzten drei Jahrzehnte bieten uns dafür reichliche Beispiele: Um 1930 rechnete es sich jeder Arzt, der nicht hinter seiner Zeit zurückgeblieben sein wollte, fast als Kunstfehler an, kein Novoprotein bei Magengeschwüren zu injizieren, viele Dutzende von zustimmenden Artikeln erschienen in den medizinischen Zeitschriften. Ich ließ damals die billigere physiologische Kochsalzlösung spritzen und es wurde rasch klar, daß sie den gleichen Effekt hatte, wenn man sie nur als Novoprotein titulierte. Dann schlugen gute Pharmakologen Histidinmonohydrochlorid als aussichtsreiche Magengeschwürsbehandlung vor und bald darauf lag schon ein Stoß zustimmender klinischer Veröffentlichungen über das „Larostidin" vor; meinem Mitarbeiter *Schwenk* (22) aber war es auf Grund einer guten Versuchsanordnung durchaus unmöglich, eine tatsächlich heilende Wirkung zu bestätigen. Wieder gingen einige Jahre ins Land, es kam der Enthusiasmus über die teilweise neu entdeckten und teilweise neu synthetisierten erst Sexual- und dann Nebennierenhormone und sie waren in kurzem das „Mittel der Wahl"; sie sollten dem Magengeschwür, der alten Crux medicorum ein definitives Ende bereitet haben. In eigenen früheren Untersuchungen (12 u. 19) habe ich gezeigt, daß das immer wieder als Beweis der Heilung eines Geschwürs zitierte Abklingen des Schmerzes, ein absolut unzuverlässiges Merkmal für die Heilung eines Magengeschwürs darstellt. Schmerz und wirkliche Heilung stehen in einem nur sehr lockeren Verhältnis; auch bei rasch abklingendem Schmerz kann die Heilungsdauer (gemessen am röntgenologischen und am gastroskopischen Befund) sich über sehr viele Wochen hinziehen. Die Röntgenbilder der Abbildungen*) 1 und 2 aber demonstrieren, in welche Fallgrube der Täuschung ein Arzt geraten muß, der jede röntgenologische Besserung ohne guten therapeutischen Vergleich (mittels einer Vorbeobachtung) zugunsten seiner Therapie bucht.

Das sehr große Ulkus von F. L. (Abb. 1*)) hatte sich unter einer rein symptomatischen Behandlung in 3 Wochen zu einer nur mehr ganz kleinen Nische zurückgebildet. Offenbar wäre ohne Vorbeobachtung (d. h. ohne das Zuwarten, ob nicht eine „Spontanheilung" erfolgen würde) die Versuchung groß gewesen, eine so rasche Heilung einem sogenannten spezifischen Medikament zugute zu schreiben.

Im nächsten Fall (Abb. 2) wurde eine 8 Wochen lange Vorbeobachtung, in der sich die Behandlung auf die herkömmliche symptomatische Therapie beschränkte, vor dem Einsatz einer sogenannten spezifischen Behandlung (in diesem Falle vor dem Einsatz der Sexualhormone) durchgeführt. Das penetrierende Geschwür mit gestielter, ursprünglich überkirschkerngroßer Nische an der kleinen Kurvatur war auch nach 8 Wochen Vorbeobachtung (vom 25. 6. bis 21. 8. 1942) noch linsengroß. Jetzt hatten die Hormone Gelegenheit zu beweisen, ob sie mehr vermochten, als eine rein symptomatische Therapie. Davon war aber keine Rede: Sowohl nach 3½ Wochen (15. 9. 1942) wie auch 5 Wochen später (24. 9. 1942) war weder röntgenologisch noch gastroskopisch auch nur die geringste weitere Besserung eingetreten.

Inzwischen haben wir eine Periode der Begeisterung erlebt über die angeblich überaus günstigen Erfolge, die Lakritzensaft (aus der Radix Liquiritiae) auf das Magengeschwür ausüben sollte. Den Gegenbeweis hat *Broicher* geführt (2). So wird es mit Begeisterungsausbrüchen und Enttäuschungen weitergehen, wenn die Ärzteschaft sich nicht endlich selbst energisch nichtssagende, weil unbeweisende Berichte über Heilerfolge verbittet. Dazu gehören alle Berichte, die nicht unterscheiden, was einerseits Heilung im Sinne der vis medicatrix naturae — zusätzlich der immer unentbehrlichen und deshalb kaum je eliminierbaren symptomatischen Therapie —ist und was andererseits echter Heilerfolg einer symptomatischen oder auch psychischen, mehr oder minder spezifischen Therapie ist.

Die Kette solcher Irrtümer bei der Behandlung der Magengeschwüre ist dabei glücklicherweise eine noch relativ harmlose Kette, sofern wohl Unterlassungen, aber wenig unmittelbare Schädigungen dabei passiert sein dürften. Demgegenüber denken wir Älteren jetzt noch mit Grauen an die schauderbaren Schädigungen von Blut und Nieren und indirekt auch der Lungen, die als Folge der ganz und gar nutzlosen Goldbehandlung der Lungentuberkulose vielen Tausenden von Kranken zugefügt worden sind. Sie wären vermeidbar gewesen, wenn die Inauguratoren nur eine Ahnung davon gehabt hätten, welchen klinischen Prüfungen ein Heilmittel unterworfen werden muß, ehe ihm rational, d. h. in Übereinstimmung mit der menschlichen Vernunft ein therapeutischer Wert zuerkannt werden darf. Vor nunmehr 20 Jahren habe ich mit meinem Mitarbeiter *Rosendahl* (14) eine kritische Bilanz der Goldtherapie bei der Lungentuberkulose gezogen: Dabei erwiesen sich von 140 Arbeiten nur 8 Arbeiten als methodologisch einwandfrei. Bei den methodologisch ganz ungenügenden Arbeiten kamen die Autoren immer zur Anerkennung einer günstigen Heilwirkung des Goldes, speziell des Sanocrysins; bei fortschreitender Kritik kam es schon des öfteren zu Ablehnungen, und von den wenigen 8 Arbeiten, die als wirklich gut und absolut beweiskräftig anerkannt werden konnten, kam keine einzige zur Anerkennung einer Heilwirkung!

Die wichtigste Voraussetzung einer solchen klinischen Prüfung ist immer das Vorhandensein eines Maßes, an dem die noch problematische Wirkung gemessen werden kann (15). Nirgends sonst in der Wissenschaft und in der Welt ist ein Urteil oder eine Qualifikation oder eine Zensur zulässig, ohne daß gewisse, wenn auch noch so relative, vielleicht sogar ephemere Normen als Vergleichsmaßstab zur Verfügung stehen würden. Wie sollte eine solche sonst selbstverständliche und nirgends bestrittene Regel gerade in der Medizin hinfällig sein können?

Der **therapeutische Vergleich** ist immer ganz unentbehrlich und der Vergleichsmaßstab muß dabei bei jedem Problem von neuem gewonnen werden, und zwar für akute und für chronische Krankheiten jeweils auf verschiedene Weise. Wenn es gilt die Brauchbarkeit eines Mittels für eine **akute Krankheit** zu prüfen, dann wird der schon von *Laplace* (8) vor bald 150 Jahren vorgeschlagene Vergleich zwischen zwei verschiedenen Reihen von Kranken angezeigt sein, zwischen zwei Reihen, von denen die eine mit dem zu prüfenden neuen Mittel behandelt worden ist, die andere aber nicht; das ist der klassische Vergleich auf Grund von zwei Kollektiven[1]).

Als Beispiel zeige ich 2 Abbildungen von kollektiven therapeutischen Vergleichen bei Pneumonien. Die erste Abbildung (3) zeigt die durchschnittlichen Fieberverläufe von im ganzen 149 Pneumoniekranken, die von *Robert E. Mark* (10) beim Vergleich 4 verschiedener Behandlungsarten gewonnen worden waren.

Verglichen wurden hier miteinander reine symptomatische Behandlung allein, diese mit zusätzlicher Chininverabreichung, ferner mit zusätzlichem „Eubasinstoß" und schließlich mit zusätzlichem „Cibazolstoß". Die zunehmende Besserung

*) Abbildungen siehe Seite 1241 und 1242

[1]) Übrigens hatte Laplace eine Art von Vorläufer in dem englischen Pamphletisten und Politiker William Cobett. Dieser hatte schon 1793 den Berichten Benjamin Rushs über Erfolge, die er in Philadelphia bei akutem „gelbem Fieber" mit Aderlässen und Purgieren erzielt habe, scharf widersprochen, eine Steigerung der Todesfälle durch die Kuren behauptet, Statistiken verlangt und die Fehlerhaftigkeit der Berichte bewiesen — er war bestraft und aus der Stadt verjagt worden. (Aus P. S. Shryock: „Die Entwicklung der modernen Medizin", Stuttgart 1940. Aus dem Englischen übersetzt.)

der medikamentösen Effekte kann hier real gewesen sein. Die Beweiskraft der vier durchschnittlichen Kurven, die jeweils Mittelwerte von Kurvenscharen bedeuten, wäre noch größer gewesen, wenn die Streuung der Kollektive (eben der Kurvenscharen) berechnet und mit angegeben worden wäre. Diese Streuungen sind aus den einfachen Durchschnittskurven nicht abzulesen; aber sie könnten möglicherweise so groß gewesen sein, daß die hier unbekannten mittleren Fehler der Mittelwerte der 4 Durchschnittskurven sich weit überdecken würden; dann hätten die Mittelwerte und hätte ihr gegenseitiger Vergleich ihre Beweiskraft verloren. Im folgenden Kapitel seines Buches (S. 288 ff.) untersuchte *R. E. Mark* deshalb auch die Bereiche der Streuungen und die durch sie entstehenden Täuschungsmöglichkeiten.

Ich zeige Ihnen an einem anderen Bild (Abb. 4), wie wir bei akuten Krankheiten zu einem unbestreitbaren Beweis der therapeutischen Wirkung kommen können. Ich vergleiche dabei schematisch 2 Gruppen von je 6 Kranken mit Pneumonien (15). Die Kranken der einen Gruppe sollen lediglich symptomatisch behandelt worden sein, die 6 Kranken der zweiten Gruppe darüber hinaus mit einem Sulfonamid. Das Bild beweist, daß nicht nur die Durchschnittskurven, sondern auch die erreichten Streuungsbreiten der beiden Kollektive signifikant voneinander getrennt verlaufen.

Es ist offenbar, daß wir heute — im Besitz des gesicherten Wissens über die Wirkung der modernen Sulfonamide und der Antibiotika — einen solchen Vergleich gar nicht mehr anstellen dürften. Es ist bei der Pneumonie nicht mehr erlaubt, Vergleichsgruppen von Kranken zu bilden, die überhaupt keine spezifischen Medikamente erhalten; wir können deshalb nur mehr vergleichen, ob das eine spezifische Mittel einem anderen spezifischen Mittel überlegen ist oder nicht; dieser Vergleich stellt offenbar noch weitaus größere Anforderungen an die Methodik.

Ganz anders muß dagegen unser methodisches Vorgehen bei der Prüfung von Heilmitteln bei **chronischen Krankheiten** aussehen. Je mehr es sich um chronisch Kranke handelt, um so mehr tritt die individuelle Komponente in der Krankheit in den Vordergrund. Im Gegensatz zu akut Kranken können die chronisch Kranken deshalb nicht in die Zwangsjacke eines Kollektivs von vielen Kranken gepreßt werden. Krankengruppen wären hier noch wesentlich weniger homogen als wir es bei akuten Krankheiten erreichen können, und deshalb ist hier ein therapeutischer Vergleich überhaupt nur möglich, wenn verschiedene Perioden in der gleichen Erkrankung des gleichen Kranken gebildet werden können; die einzelnen Perioden, die sich jeweils als die Summe von Tagen oder Wochen oder anderen Zeiteinheiten darstellen, ersetzen hier gleichsam die Kollektive. Von diesen Perioden wird wiederum nur in der einen das der Prüfung unterzogene Mittel gegeben, in der anderen aber nicht. Noch aus einem anderen Grund ist bei chronischen Krankheiten der therapeutische Vergleich auf Grund von Kollektiven meist undurchführbar, und zwar deshalb, weil hier allzumeist die Krankenzahlen für die Bildung von 2 Kollektiven und ihren Vergleich zu klein sind; denn diese benötigen die „großen Zahlen" im Sinne der Statistik Dieser Grund ist aber nur ein sehr äußerliches, wenig sachliches und deshalb zweitrangiges Argument.

Früher schon in meinen heutigen Ausführungen habe ich von der Ausschaltung gleichzeitiger anderer therapeutisch wirksamer Faktoren als der Ausschaltung von Mitursachen gesprochen. Die wichtige Forderung einer **unwissentlichen Versuchsanordnung** gehört dazu und ist in ihren verschiedenen Formen und Graden als einfacher oder gar doppelter Blindversuch in den letzten Jahren Gegenstand vieler Auseinandersetzungen gewesen; daß und warum ich den doppelten Blindversuch nur in seltenen Situationen für angezeigt und unentbehrlich halte, habe ich vor kurzem auseinandergesetzt (16, 17). Ich verweise auch auf die kritischen Stellungnahmen von *Clauser* (3) und *Welte, Ed.* (23).

Mehr liegt mir daran, daß ich Ihnen auch hierzu an Beispielen demonstriere, daß die Wirksamkeit eines Heilmittels bei einer chronischen Krankheit nicht gemutmaßt werden darf, sondern daß sie entweder bewiesen oder widerlegt werden muß. Ich wähle zuerst einige besonders einfache, weil zahlenmäßige Beispiele, und zwar sowohl solche mit positivem, als auch solche mit negativem Ergebnis.

1. Diabetes. Mit Leichtigkeit ist die Wirkung von Insulin bei fast allen Diabetikern signifikant zu belegen. Die Sulfonamidabkömmlinge Invenol, Rastinon usw. werfen schon schwierigere Probleme auf, da ihre Wirkungen ungleichmäßiger und individuell bedingter ablaufen.

Aber darüber hinaus tauchten in den vergangenen Jahren und tauchen immer wieder andere Mittel auf und wurden empfohlen, deren Nachprüfung entweder überhaupt keine oder keine nennenswerte antidiabetische Wirkung offenbarte.

Manche von Ihnen werden sich noch des Antikomans (Dodekaguanidin mit Pankreasextrakt) erinnern? Seine Prüfung in den 3 Perioden der Vorbeobachtung, der therapeutischen Prüfungszeit und der Nachbeobachtung ergab tatsächlich eine deutliche Senkung der Tages-Harnzuckermengen unter Antikoman, aber keine oder eine nur ganz unwesentliche Wirkung auf die Blutzuckerkurve. Daß ein solches Mittel kein echtes antidiabetisches Mittel sein kann, liegt auf der Hand *(Martini, P. und Schuler, B.* [18]).

Das nächste Bild (Abb. 6) stammt auch noch aus dem Bereich der Zuckerkrankheit. Es galt hier der klinischen Prüfung des neueren Pankreasmellin. In dieser Prüfung hat sich meinem Mitarbeiter *Thurn* (22), ferner *Mohnicke* (20) und anderen das Pankreasmellin durchaus nicht bewährt und die Beweise stehen nach wie vor aus, daß das Pankreasmellin nicht nur im quasi pharmakologischen Versuch, d. h. über einige Stunden hinweg, wie *Hiller* (5) gezeigt hat, sondern daß es auch bei seiner klinischen Anwendung, d. h. über Tage und Wochen hinweg, beachtliche Senkungen des Harnzuckers und des Blutzuckers regelhaft bewirken würde.

2. Noch mehr Präparate als bei der Zuckerkrankheit wurden im Lauf der letzten Jahrzehnte zur Behandlung der Hochdruckkrankheit auf den Markt gebracht. Die weitaus meisten von ihnen haben bei Kranken und Ärzten nur falsche Hoffnungen erweckt, ohne etwas zu nützen. Ich will lieber über die Enttäuschungen hinweggehen und zu Möglichkeiten fortschreiten, deren tatsächlich gute therapeutische Wirkung bewiesen ist. Daß auch sie nicht gleichmäßig und überhaupt nicht bei jedem Kranken wirken, liegt an der uneinheitlichen Pathogenese des Hochdrucks, und ist kein Argument gegen die Mittel. Nicht selten kann man auch heute noch den Vorwurf gegen die therapeutische Forschung hören, daß sie ja doch nur Wahrscheinliches, Allgemeines für Krankheiten, aber nichts Sicheres für den einzelnen Kranken aussagen könne. Eine solche Feststellung ist selbstverständlich, der Vorwurf aber ist banal und sehr unverständig. Denn die Auffindung einer statistischen Wahrscheinlichkeit ist das Äußerste, was die therapeutische Forschung überhaupt leisten kann. Die statistische Wahrscheinlichkeit ist das Optimum eines vernünftigen Ansatzes unserer Behandlung beim einzelnen Kranken. Wenn wir auch auf solcher, leider — aber auch selbstverständlich — nur für das Allgemeine, für das Generelle gesicherten Grundlage Mißgriffe und Mißerfolge im Individuellen unmöglich vermeiden können, so deshalb, weil unsere (im weitesten Sinne) diagnostischen Einsichten, auf den einzelnen Kranken bezogen, noch viel mehr als beim Kollektiv unvollkommen sein müssen. Eine gute statistische Grundlage erweist sich dennoch für jeden, der Augen hat zu sehen, immer als himmelweit der aus einem „Erlebnis" gewonnenen naiven, nur sogenannten Erfahrung, einem gnostischen Einfühlungsvermögen oder einem intuitiven Erkennen überlegen. Damit sei den verschiedenen Formen der Einsicht ihr Rang zugewiesen.

Als Beleg dafür, wie man nun die Wirkung einer therapeutischen Methode gegen einen erhöhten Blutdruck demon-

strieren kann, zeige ich den Verlauf einer Blutdruckkurve unter kochsalzfreier Kost (Abb. 7).

Den Beweis dafür, daß es wirklich die Kochsalzentziehung gewesen war, die den Blutdruck gesenkt hatte, lieferte erst die Nachbeobachtung, in der Kochsalz in steigenden Mengen wieder zugelegt wurde. Diese Untersuchung liegt über 20 Jahre zurück, sie stammt aus einer Zeit, in der wir selbst von der blutdrucksteigernden Wirkung des Kochsalzes noch nicht überzeugt waren. Erst die Wiederzulage von Kochsalz, das experimentum cruris, konnte eine absolut klare Antwort bringen und es brachte sie auch: Unter Kochsalzzulage stieg der Blutdruck ganz kontinuierlich wieder an. Die Bewegungen der systolischen und diastolischen Blutdruckkurven sind statistisch gekennzeichnet durch die Richtungskoeffizienten (hier in Winkelmaßen eingezeichnet); sie entsprachen in ihrer Richtung offenbar dem Kochsalzkonsum, der hier als Menge des im Harn ausgeschiedenen Chlors kontrolliert und aufgezeichnet ist.

Es ist aber durchaus nicht allein ausschlaggebend, daß und ob die Wirkung einer Arznei oder einer sonstigen Therapie als wahrscheinlich mathematisch-signifikant bewiesen werden kann. Denn der mathematische Beweis ist selbstverständlich überhaupt nur im Bereich der Krankheiten und ihrer therapeutischen Erforschung möglich, in denen charakteristische zahlenmäßige Merkmale zur Verfügung stehen. Das ist, wie soeben gezeigt, für den Diabetes möglich und für die Hochdruckkrankheit, teilweise auch noch für die Basedowsche Krankheit und für die Prüfung von Mitteln bei Herzinsuffizienz und für einige weitere chronische Krankheiten, nicht aber für das Gros der chronischen Erkrankungen, war es z. B. oben auch nicht für das Magengeschwür. Dennoch müssen wir auch bei diesen Krankheiten nach den wahrscheinlichen Aussichten bestimmter Behandlungsformen streben; wir können dieses Ziel auch in vielen Fällen erreichen.

Über die therapeutischen Mißerfolge, die uns und anderen beim Magengeschwür bei solchem Bemühen widerfahren sind, habe ich oben schon berichtet. Große Erfolge hatte demgegenüber die chemotherapeutische Forschung bei der Lungentuberkulose. Bei dieser Erkrankung sind auch heute leider die Zahlen der Kranken noch so groß, daß man im Gegensatz zu anderen chronischen Krankheiten ohne Schwierigkeit genug Patienten beobachten kann, um an sich große Kollektive zusammenstellen zu können. Trotzdem halte ich hier die therapeutische Forschung auf Grund von Kollektiven, d. h. ohne ganz individuelle Berücksichtigung des Verlaufs jedes Einzelfalls nicht für angängig; angesichts der Chronizität der tuberkulösen Erkrankungen sind die einzelnen Kranken in den vielfältigen Beziehungen (der Dauer und des Charakters der Krankheiten, der verschiedenartigen Abwehrkräfte des Körpers und der Psyche, der Grade der Immunität oder ihres Fehlens, und zwar sowohl in ihren angeborenen wie erworbenen Formen) so verschieden gestellt, daß von einer Homogenität und daher einer Bildung echter Kollektive auch dann keine Rede sein kann, wenn es gelingen sollte, homogene Gruppen zu bilden, die an sich reichlich groß erscheinen. Nur bei einer therapeutischen Prüfung, die sich ausschließlich auf noch ganz frische, also quasi noch akute Krankheitsfälle von Lungentuberkulose bezieht, sind hier Kollektive noch erträglich.

Ich zeige Ihnen deshalb jetzt als Beispiel eine Abbildung von einem chronisch Lungentuberkulösen, dessen Verlaufsbeobachtung vor 7 Jahren einen überzeugenden Beitrag zur therapeutischen Wirkung des Contebens darstellte (19).

Bei dem Patienten Ap. (Abb. 8) war eine gänseeigroße Kaverne im linken Oberfeld in den ersten drei Röntgen-Schichtaufnahmen durch fast 6 Monate (vom 27. 7. 1948—24. 1. 1949) nicht nur unverändert geblieben, sondern sie hatte weiter zugenommen, während der übrige klinische Befund ungefähr gleich geblieben war. Schon knapp 3 Monate nach Einsetzen der Contebenbehandlung erschienen im Gegensatz zum bisherigen Verlauf die ersten Anzeichen der Besserung, in der Röntgen-Schichtaufnahme vom 14. 4. 1949 deutlich erkennbar in der eindeutigen Verkleinerung der Kaverne.

Wiederum sind heutzutage bei der Lungentuberkulose — ähnlich wie oben bei der akuten Lungenentzündung bemerkt — solche klaren Beobachtungen zum Segen unserer Kranken sehr viel schwerer zu erreichen als in dem, wenn man so will, jungfräulichen Zeitalter der Tuberkulostatika. Perioden mit rein symptomatischer Behandlung können, besser gesagt dürfen wir heutzutage bei unseren Kranken nur mehr ganz selten durchführen. So wie es auch sonst leichter ist, einen Unterschied zwischen nichts und etwas festzustellen, als einen Unterschied zwischen etwas und etwas mehr, so ist es auch in der therapeutischen Forschung. Die Vergleichsgrundlage ist heute zumeist nicht mehr wie früher eine Vorbeobachtungsperiode, in der sich die gesamte Therapie auf symptomatische Verordnungen wie Ruhe, Liegen im Freien, gute Ernährung usw. beschränkte, sondern die Lungenkranken bekommen heute schon von Anfang an sehr zu Recht irgendein Tuberkulostatikum; zumeist wird es ein Isonikotinsäurehydrazid oder Streptomycin sein. So wird in beiden Vergleichsperioden ein Tuberkulostatikum gegeben — das aber bedeutet eben den weitaus schwierigeren Vergleich zwischen etwas und etwas mehr, gegenüber dem leichteren Vergleich zwischen nichts und etwas!

Lassen wir es damit genug sein mit den Beispielen, wie eine rationale Therapie — für das Allgemeine und im Grundsätzlichen — bewiesen werden kann. Ich möchte aber mit diesem Kapitel nicht schließen ohne zu betonen, daß wir uns dabei, was die Schwierigkeiten des Beweises angeht, in einer aufsteigenden Linie bewegt haben, und daß diese Schwierigkeiten der Beurteilung eines therapeutischen echten Erfolges noch wesentlich größer werden können, nicht allein durch, aber doch sehr in Abhängigkeit von der Intensität und Differenziertheit der psychosomatischen Verknüpfung bei der jeweiligen Erkrankung.

Je mehr die **psychischen Faktoren** in den Vordergrund rücken, bis es schließlich zweifelhaft werden kann, ob sogenannte organische Veränderungen überhaupt vorliegen, um so schwieriger wird die Lage. Das gründet sich vor allem schon darauf, daß wir jetzt oft nur oder fast nur auf subjektive Merkmale angewiesen sind. Diese sind aber naturgemäß nicht mehr objektivierbar, sie sind deshalb auch nicht mehr meßbar, überhaupt nicht mehr registrierbar. Überdies ist ihre Bewertung häufig an Beurteilungen geknüpft, die eine psychologische, ja oft eine psychiatrische Vorbildung voraussetzen. Andernfalls besteht auf Schritt und Tritt die Gefahr, daß der Kranke entweder überhaupt nicht oder daß er falsch psychologisch beurteilt wird. Damit entfällt dann auch die Möglichkeit der richtigen Gesamtbeurteilung der Aussagen des Kranken und überhaupt der Merkmale, die er bietet. Nicht einmal der doppelte Blindversuch ist für sich allein ein Ersatz für psychologische Erfahrung, noch bietet er einen zuverlässigen Schutz vor einer in solchem Mangel begründeten Gefährdung der Resultate. Andererseits ist der erfahrenste Psychologe ohne unwissentliche Versuchsanordnung in der größten Gefahr, irrige Schlüsse zu ziehen. Er ist dabei — auch bei der größten Sicherheit seiner psychologischen Einschätzung — um keine Spur in einer besseren Lage als ein Arzt, der es im somatischen Bereich von vornherein nur mit objektiven Merkmalen zu tun hat. Er wird sich also ebenso wie dieser auch den anderen fundamentalen Vorbedingungen jeder therapeutischen Forschung zu unterwerfen haben, als besonders der Gewinnung der Grundlagen für einen therapeutischen Vergleich, der Ausschaltung von Mitursachen jeder Art (inkl. der unwissentlichen Versuchsanordnung) und schließlich der Beobachtung einer ausreichend großen Zahl von Kranken unter möglichst ähnlichen Bedingungen. Daß gerade dieses letztere hier noch schwieriger sein wird als bei körperlichen Merkmalen, bedarf kaum der Erwähnung, ist darum aber nicht weniger wichtig.

Soll das nun heißen, daß überhaupt nur Therapieformen, die einer rationalen Kritik unterworfen worden wären und diese bestanden hätten, verwendet werden sollten, und daß

ich z. B. von mir selbst und von meiner Klinik behaupten könnte, wir würden uns auf solche beschränken? Davon kann keine Rede sein. Warum aber führen wir dann unsere Forderungen selbst nicht konsequent durch, und was gibt uns das Recht auf andere, also auf nicht unmittelbar gesicherte Heilmaßnahmen als immerhin nicht ganz aussichtslos zurückzugreifen, sofern wir über keine anderen verfügen? Zum Ersteren ist es tatsächlich so, daß wir keineswegs für alle therapeutischen Hilfsmittel, die wir verordnen, methodisch exakte Beweise (nach den soeben aufgeführten Richtlinien) durchführen können. Wir können es wohl beim Tier, wir können es aber nicht beim Menschen, nicht nur wegen seiner weitaus größeren Differenziertheit und Kompliziertheit, sondern auch angesichts der Rücksichten, die wir beim Menschen und auf den Menschen nehmen müssen. Der Mensch darf auch in der therapeutischen Forschung niemals reines Objekt der Forschung werden, er bleibt immer gleichzeitig das Subjekt, das als einziges „Würde und keinen Preis hat" *(Kant)*. Ihm dürfen wir auch dann, wenn wir zugunsten der kranken Menschheit mit seiner Hilfe forschen, in keinem Fall etwas zumuten, das nicht auch zu seinen eigenen Gunsten ausschlagen könnte. Erst recht dürfen wir ihm keinesfalls etwas verordnen, oder einen Eingriff an ihm vornehmen, der größere Risiken als Vorteile für ihn mit sich bringen könnte. Auf diese Weise sind uns in vielen Lagen am Krankenbett des einzelnen die Hände gebunden, wo wir im Interesse der anderen kranken Menschen größten Wert darauf legen müßten, klarer zu sehen. Vor über 30 Jahren hat sich *E. Bleuler* (1), der Schweizer Psychiater, einer der kritischsten Köpfe seiner Zeit, in seinem berühmt gewordenen und heute nicht weniger als damals lesenswerten Buch „Das autistisch-undisziplinierte Denken in der Medizin und seine Überwindung" über viele nie bewiesene, allgemein gebräuchliche Heilmethoden in der Medizin lustig gemacht. Aber heute wie damals halten wir bei Hochfiebernden noch kühlende Wickel für angezeigt, ohne daß einer von uns einmal die Unverfrorenheit besessen hätte, nachzuprüfen ob es einer Reihe von Kranken, der wir Kühlung verwehrten, wirklich schlechter gehe. Ähnlich hat es auch noch niemand für erlaubt gehalten, systematisch zu untersuchen, ob Kranken mit Diarrhöe wirklich Kartoffelsalat und Mayonnaise schlechter bekommen als Schleimsuppen. Wenn schließlich die Mehrzahl von uns glaubt, daß Nikotin für Magenkranke schädlich sei, so ist auch dafür noch kein statistischer, ganz exakter Beweis geliefert worden; der Hauptgrund dafür ist einfach der, daß noch kein Arzt sich unterstanden hat, noch sich unterstehen wird, seinen Ulkuskranken periodenweise das Zigarettenrauchen einschließlich des Inhalierens zu verbieten und dann wieder zu erlauben, um am Vergleich klarer Perioden zu erkennen, ob sie in den Nikotinperioden wirklich öfter Rezidive bekommen.

Solche Haltung gründet sich neben dem Verantwortungsgefühl teils auf die (wenn auch meist nur naive) Erfahrung des gesunden Menschenverstandes, teils auch auf alte Überlieferungen, auf eine Art Consensus (fere) omnium, den wir respektieren. Wenn wir allerdings in der äußersten Not sogar das einzelne unkontrollierte Erlebnis einmal gelten lassen, dem philosophisch definiert, erst recht kein größerer Rang als der einer naiven Erfahrung zugebilligt werden kann, dann haben wir die Grenzen des Rationalen grundsätzlich verlassen, während die Sammlung regelhafter gleichsinniger Erlebnisse sehr wohl das Gewicht einer realen (statistischen) Erfahrung bekommen könnte. Gegen jede dieser Begründungen können Einwände erhoben werden. Im ersten Teil dieser Abhandlung habe ich ja das Beispiel des Aderlasses mit seiner geradezu ehrwürdigen Tradition angeführt, von der wir dennoch heute wissen, daß sie in die Irre gegangen war. Das gleiche haben wir oft genug von dem sogenannten gesunden Menschenverstand erlebt und wie trügerisch ein nicht durch viele andere Erfahrungen kontrolliertes Erlebnis ist, dafür liefert die Geschichte der Medizin auf jeder Seite Beweise. Und dennoch bleiben sie uns aus Rücksicht auf den Menschen wichtig genug, daß wir sie nicht ignorieren, wenn wir sonst nichts besitzen und andernfalls vielleicht doch irgendwelche Risiken für unsere Kranken in Kauf nehmen würden! Unter den genannten Gründen bleibt die **therapeutische Überlieferung** eine Größe, die jeder Arzt respektieren wird, nicht so, daß er sich vor ihr kritiklos beugt, aber daß er bei der auch für sie unerläßlichen Prüfung auf Zuverlässigkeit vor einer Ablehnung noch behutsamer vorgeht, als er bei einer unvoreingenommenen Situation verpflichtet wäre.

Teilweise wird unser praktisches therapeutisches Vorgehen auch durch **Analogieschlüsse aus dem physiologischen oder pharmakologischen Experiment bestimmt.** Wer hat schon den exakten Beweis erbracht, daß es im Zusammenhang mit der Verabreichung von gallensauren Salzen (die die wirksame Komponente im Decholin und ähnlichen Mitteln darstellen) oder von exotischen Curcumapräparaten zu einer raschen und regelhaften Besserung von Erkrankungen der Gallenwege gekommen wäre —, rascher als es sonst auch möglich gewesen wäre? Und dennoch geben wir diese und andere Choleretika und Cholagoga, weil wir wissen, daß die ganzen klinischen Verhältnisse dieser Erkrankungen es so ungeheuer schwer machen, einen exakten klinischen Beweis zu führen, und weil wir deshalb glauben, uns im wesentlichen auf die gut fundierte pharmakologische Erfahrung verlassen zu dürfen. Bei chronischen Lebererkrankungen sind es mehr die Lehrmeinungen über die Stoffwechselphysiologie des Organs gewesen, die das therapeutische Vorgehen in den letzten Jahrzehnten geleitet haben: Früher eiweißarme Kost, jetzt eiweißreiche Kost und dazu noch Aminosäuregemische und einige Jahre mit besonderer Begeisterung die sogenannten lipotropen Faktoren, besonders als ausgesprochen lebenswichtige Aminosäuren. Ein Teil dieser vor kurzem noch hochmodernen Teile unserer Lebertherapie ist inzwischen wieder ziemlich unglaubwürdig geworden, aber weniger deshalb, weil klare klinische Gegenbeweise gegen sie vorgebracht worden wären — diese fehlen, genauso wie ursprünglich Beweise gefehlt haben —, sondern weil noch neuere Erkenntnisse der Physiologie es unwahrscheinlich gemacht haben, daß von Methionin und Cholin ein Vorteil zu erwarten wäre. Und dennoch möchte ich jene therapeutischen Versuche nicht verurteilen, soweit man nur voraussehen konnte, daß sie nicht auch Schädigungen mit sich bringen konnten. Bei Erkrankungen, wo unsere direkte klinische Einsicht sich so verlassen vorkommt, ist schon eine gute naturwissenschaftliche — physiologische oder pharmakologische — Begründung eine ausreichende Rechtfertigung für die Einführung und den Versuch einer neuen Therapie.

So nehme ich keinen Anstand, nach wie vor bei Gefäßerkrankungen die sog. gefäßerweiternden Mittel zu geben, an deren experimenteller Potenz der Gefäßerweiterung größtenteils kein Zweifel ist, von deren praktischer Wirkung ich aber (abgesehen von intraarteriellen Einverleibungen) entsetzlich wenig gesehen habe — in der Not frißt der Teufel Fliegen. Auch scheue ich mich nicht einzugestehen, daß ich noch Expektorantien gebe, die mein alter Lehrer *Fr. v. Müller* dahin charakterisierte, daß „man sie Expektorantien nenne, weil der Arzt wünsche, daß der Patient nach ihrer Einnahme expektoriere". Aber wenn auch manche dieser Mittel in erster Linie Brechmittel sind (Apomorphin und Ipecuanha), so wissen wir doch wiederum von den Pharmakologen, daß ein Teil von ihnen auch zu Veränderungen des Säurebasengleichgewichts führt, die wohltätig auf die Sekretion wirken können (Ammonium chloratum), und daß andere durch Herabsetzung der Oberflächenspannung vielleicht die Fortbewegung der Sekrete in den Bronchien begünstigen (Saponine). Und all dies reicht uns dann zusammen mit recht unsicheren klinischen Wirkungen einfach deshalb als Begründung aus, weil wir nichts Besseres haben. Haben wir bei der Gicht wirklich die nicht nur purinarme, sondern auch sonst streng fleischarme Kost durchführen lassen, weil wir exakte klinische Belege für ihre Wirksamkeit gehabt hätten? Die Harnsäure, die den Kranken gelegentlich geradezu „zu den

Ohrläppchen herauslief" und später der Nachweis der höheren Harnsäurespiegel im Blut, haben uns so imponiert, daß wir alle tierischen Organe fürchteten, auch wenn sie nicht exquisit purinreich waren. Daß unsere italienischen Kollegen zur gleichen Zeit nach wie vor ihren Gichtkranken reichlich Fleisch zu essen gaben, hat uns damals stutzig gemacht, aber kaum einer von uns wagte es, den scheinbar so klaren Folgerungen aus physiologisch-chemischen Erkenntnissen gleichsam ins Gesicht zu schlagen. Genug mit den Beispielen; es könnten viele ähnliche und vielleicht noch manche bessere gebracht werden. Mir ist hier nur wichtig, einige Illustrationen zu der Tatsache beizubringen, daß wir alle heute neben rational bewiesenen und neben traditionell (manchmal zu Unrecht) geheiligten Maßnahmen auch genug solche Heilmittel verwenden, die ihre Rechtfertigung nur in pharmakologischen oder physiologischen Einsichten haben — und das mit Recht, solange sie nachweislich ungefährlich sind und wir nichts Besseres zur Hand haben. Da diese Einsichten aber einerseits zu bedingt sind, bzw. nur auf Analogieschlüssen beruhen, und andererseits in die menschliche Medizin aus Situationen übertragen worden sind, die mit denen des Menschen nicht oder nicht ganz identisch sein können, bleibt immer ein erhebliches Maß von Unsicherheit.

So haben wir verschiedenartige Wege, auf denen wir zu einer vernunftgemäßen, also begründeten Therapie gelangen können. Nur den ersten Weg nennen wir rational im engeren Sinne. Aber rational in einem weiteren Sinn sind alle Wege, die der Vernunft, d. h. der Ratio nicht widersprechen. Das gilt also auch für die aus der Pharmakologie oder der (pathologischen) Physiologie immerhin folgerichtig abgeleiteten Methoden und schließlich, wenn auch schon mit noch mehr Bedenken, für quasi ehrwürdig gewordene Traditionen — aber wiederum unter der Voraussetzung, daß sie in ihrem Wesen und ihrer Begründung anderem sichererem Wissen und der Logik nicht widersprechen und daß ihre strenge Nachprüfung am Krankenbett entweder noch nachzuholen ist, oder daß diese sich durch die besondere Schwierigkeit des Problems als undurchführbar erwiesen hat.

Das, was ich hier als **rationale Therapie im engeren Sinne** beschrieben habe, ist identisch mit dem, was *Jores* (6) „pragmatische Medizin" nennt. Ihr hat *Jores* die gesamte übrige Therapie mit der einzigen Ausnahme der Psychotherapie als magische Therapie gegenübergestellt. Während bei der rationalen sive pragmatischen Therapie die Wirkung als spezifisch, absolut zuverlässig, immer wieder reproduzierbar und objektivierbar charakterisiert ist *(Jores)*, wäre die Wirkung der magischen Therapie unspezifisch, unzuverlässig und nicht oder nur unsicher reproduzierbar. Die Beweise für eine so weittragende Behauptung hat *Jores* vor allem aus amerikanischen Reihenversuchen mit Plazebos im sogenannten doppelten Blindversuch entnommen. Daß dessen Zuverlässigkeit auch nur begrenzt ist, habe ich oben schon bemerkt. Aber viel wichtiger ist etwas anderes: In allen diesen Untersuchungen sind wohl neue Beweise — brauchen wir sie noch? — für die gewaltige Bedeutung suggestiver Einflüsse auch auf den Körper beigebracht worden. Aber es sind keine Beweise dazu geführt worden, daß die gleichzeitig gegebenen materiellen und sonstigen Maßnahmen selbst keine reale Wirkung hätten. Erst recht hat *Jores* den immer im Hintergrund stehenden dritten Faktor, die vis medicatrix naturae übersehen, dank der die Kranken auch ganz ohne Medikament und ganz ohne Suggestion bzw. Magie gesund werden können; sie hat glücklicherweise oft genug weder Medikamente noch Magie notwendig.

Diese **vis medicatrix naturae** bzw. die mehr oder weniger starken Reserven an ihr, über die der einzelne Kranke verfügt, ist immer und überall eine Voraussetzung (wenn nicht die Voraussetzung) für die Angriffsmöglichkeiten der ärztlichen Bemühungen. Ohne sie kann sogar Insulin keinen Diabetiker mehr retten, wenn der Organismus als Teil der natura naturans als oberster Schöpferkraft ganz und gar versagt. Diese Kraft ist die Voraussetzung jeder Therapie und muß deshalb bei der Prüfung einer jeden Form von Therapie mit in Rechnung gestellt werden, ganz gleichgültig, aus welcher der drei oben von mir herausgestellten therapeutischen Grundlagen sie hervorgegangen ist.

Ein suggestiver Anteil kann aber jeder dieser drei mehr oder weniger rationalen und realen Therapieformen beigemischt sein. Nur darf er eben gerade nicht und niemals zu Magie werden. Denn die Magie wird von den Magiern betrieben und diese glauben an die ureigenste magische Wirkung ihrer Mittel oder — sie sind Betrüger. Wir als Ärzte würden auch keine andere Wahl haben, wenn wir den suggestiven Anteil unserer Therapie als Magie betrachten wollten. Wir können und dürfen um unserer eigenen Ehrlichkeit und um der Sauberkeit unserer Beziehung zu den Kranken willen Suggestion nur bewußt als solche einsetzen, nicht aber so, daß wir schließlich gewohnheitsmäßig und deshalb halb unbewußt Mittel verordnen, die für uns nichts anderes als Scheinwerkzeuge der allerprimitivsten Art von Suggestion wären.

Zur Suggestion gehört letzten Endes auch jede **Psychotherapie.** Bei der Hypnose kann schon gar kein Zweifel daran sein, wenn die Suggestion hier auch durch ihre Übersteigerung — durch die Ausnützung einer Unterwerfungstendenz — schon einen bedenklichen Grad erhält. Je sublimierter eine Psychotherapie wird, um so unerfüllter dünkt uns ihre Bezeichnung als Suggestion. Aber suggestio heißt Hinzufügung, Eingebung, Rat, und kein psychotherapeutisch erfolgreich mit oder ohne Psychoanalyse Behandelter wird vernünftigerweise von sich sagen wollen, daß dabei keine seelische Eingebung, keine Beeinflussung und Beratung durch einen anderen Menschen, also keine suggestio im Spiel gewesen sei.

Die Therapie, die ein Arzt in praxi treibt, ist im allgemeinen nicht formal auf eines dieser Schemata, ist nicht auf ein vereinfachtes Schema festzulegen. Sie hängt dabei in hohem Maß von der Intention des Arztes ab und wird durch diese geformt. Eine grundsätzlich durchaus rationale Therapie wird so durch eine gleichzeitige aktive psychische Beeinflussung des Kranken eine ausgesprochen suggestive Tönung oder gar Übertönung erhalten können. Das wird in der ärztlichen Praxis sogar recht oft der Fall nicht nur sein dürfen, sondern sein müssen, um ja alle ärztlichen Einwirkungsmöglichkeiten herauszuholen. Umgekehrt kann aus einer bewußt suggestiven Therapie des Arztes in Wirklichkeit eine im Bereich der psychotherapeutischen Reichweite ebenfalls rationale Therapie erwachsen — das wäre dann nichts anderes als der rationale und wissenschaftliche Teil einer Psychotherapie. Für diesen habe ich — ebenso übrigens nicht wenige Psychotherapeuten — seit Jahren Beweise gefordert, die mehr als einzelne Erlebnisberichte sind und die deshalb stichhaltig sein könnten.

Ich habe mit der persönlichen, ganz praktischen Therapie des einzelnen Arztes begonnen, um dann, indem ich nach den Grundlagen der Therapie suchte, zu den grundsätzlichen Möglichkeiten der therapeutischen Forschung überzugehen; aber ich bin doch immer wieder abgekommen zu persönlichen Bekenntnissen über Therapeutisches. Denn praktische Therapie und therapeutische Forschung sind wohl theoretisch trennbar, aber die therapeutische Praxis verliert den Boden, wenn dieser nicht immer wieder durch sichere Ergebnisse der wissenschaftlichen therapeutischen Forschung gefestigt wird, und es wäre ausgeschlossen, fast unmenschlich, therapeutische Forschung ohne den immerwährenden Hinblick auf den einzelnen kranken Menschen betreiben zu wollen.

Schrifttum: 1. Bleuler, E.: Das autistisch-undisziplinierte Denken in der Medizin und seine Überwindung. 3. Aufl., Berlin (1922). — 2. Broicher, H.: Untersuchungen über die therapeutische Wirksamkeit von Succus Liquiritiae bei der Ulkuskrankheit und der Gastritis. Med. Klin., 49 (1954), S. 258. — 3. Clauser, G.: Magie der Arznei. Dtsch. Ther. Woche (1956) (7. 9.), Karlsruhe. — 4. Heubner, W.: Dtsch. Ther. Woche (1956) (6. 7.), in „Arzneibehandlung als Erlebnis und Wissenschaft". — 5. Hiller, E. u. Ankermüller, F.: Schriftl. Mitt. — 6. Jores, A.: Magie und Zauber in der modernen Medizin. Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), S. 915. — 7. Jores, A. u. Droste, R.: Kritische Betrachtungen zur Therapie der Ulkuskrankheit. Münch. med. Wschr., 98 (1956), S. 861. — 8. Laplace: Théorie analytique des Probabilités. 2. Aufl., Paris (1814). Introduction P LXII. — 9. Louis, P.: Recherches sur les Effets de la Saignée. Paris (1935), S. 85 ff. — 10. Mark, Rob. E.: Wege vergleichender Therapie in der inneren Medizin. Berlin u. München (1950), S. 287.

Abb. 54a. — 11. Martini, P.: Medizin als Wissenschaft. Dtsch. med. Wschr., 82 (1951), S. 1. — 12. Martini, P.: Über die Therapie und die therapeutische Untersuchung des Magengeschwürs. Ergebnisse der therapeutischen Prüfung der Follikelhormone. Dtsch. Arch. klin. Med., 192 (1944). — 13. Martini, P.: Über chronische Gastritis, Ulkus und über die Möglichkeiten ihrer rationalen Therapie. Münch. med. Wschr., 99 (1957), S. 137 u. 181. — 14. Martini, P. u. Rosendahl, Alf.: Bilanz der Goldtherapie der Lungen-Tbk. Zschr. Tbk., 80 (1938), S. 20 u. 84 (1940), S. 330. — 15. Martini, P.: Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung. 3. Aufl., Springer Verl., Berlin (1953). — 16. Martini, P.: Umfrage zum Plazeboproblem. Medizinische (1956), S. 1243. — 17. Martini, P.: Die unwissentliche Versuchsanordnung und der doppelte Blindversuch. Dtsch. med. Wschr., 82 (1957), S. 597. — 18. Martini, P. u. Schuler, B.: Untersuchungen über die Behandlung der Zuckerkrankheit. Klin. Wschr., 16 (1957), S. 364 u. 1110. — 19. Martini, P., Moers, H. u. Gansen, H.: Conteben in der Behandlung der Lungentuberkulose. Beitr. Klin. Tbk., 104 (1951), S. 515. — 20. Mohnicke, G.: Versuche mit Pankreasmellin — Neo, ein Beitrag zum Problem der peroralen Diabetestherapie. Pharmazie, 5 (1950), S. 572. — 21. Schwenk, R.: Über den Wert des Histidins bei der Behandlung des Ulcus ventriculi und duodeni. Dtsch. Arch. klin. Med., 187 (1941), S. 139. — 22. Thurn, P.: Therapeutische Prüfung eines neuen oralen Diabetesmittels. Dtsch. med. Wschr. (1950), S. 1691. — 23. Welte, E.: Über Methoden der klinischen Arzneimittelprüfung. Dtsch. Ther. Woche (1956) (7. 9.).

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. P. Martini, Bonn, Med. Univ.-Klinik, Venusberg.

DK 616 - 085 - 035

Aus der Medizinischen Abteilung des Hôpital Lariboisière, Paris X (Chefarzt: Dr. med. *Robert Worms*)

Unterstützung der Antibiotikatherapie in der Behandlung bakterieller Infektionen*)

von R. WORMS

Zusammenfassung: Bei der Behandlung der bakteriellen Infektionen kann die Antibiotikatherapie aus drei Gründen versagen:
1. Der pathogene Keim kann gegenüber dem verwendeten Antibiotikum resistent sein (dieses Problem wird hier nicht behandelt).
2. Der Infektionsherd ist auf Grund seiner Lage oder seiner Struktur dem Antibiotikum unzugänglich.
3. Es gibt toxische Störungen gewisser Gewebe oder Organe, gegen die das Antibiotikum — das hauptsächlich ein antiinfektiöses Mittel ist — machtlos bleibt.
Die Adjuvanstherapie der Antibiotika ist Funktion dieser Tatsachen.
I. Der Kampf gegen die Toxämie.
Die antitoxischen Sera haben wenig Erfolg gezeitigt, abgesehen von einigen Fällen von Anaerobier-Infektionen. Wirksamer sind die Methoden der neurovegetativen Unterbrechung mittels Chlorpromazin (Megaphen), welcher manche Autoren die vollständige Technik der Winterschlaftherapie beifügen. Die Behandlung der Anurie durch die Methode der extrarenalen Reinigung wird hier auch angewendet.
II. Die Einwirkung auf die septischen Herde, welche unzugänglich für Antibiotika sind.
Der Therapeut hat die Antikoagulantien, die Diffusionsfaktoren und besonders die Reizkörpertherapie zu seiner Verfügung. Letztere, in Verbindung mit Antibiotika, verdienen in der Behandlung gewisser Infektionen wieder angewendet zu werden. Sehr überzeugende Experimente von *Reilly und seinen Schülern* haben die Wirkung des Schocks auf infektiöse Herde durch Vermittlung des sympathischen Systems bewiesen.
III. Das Cortison.
Cortison übt einerseits in manchen Fällen eine antitoxische Wirkung aus, andererseits kann es, dank seiner antientzündlichen Wirkung, die Schranke zerstören, welche den infektiösen Herd umgab und isolierte und so dem Antibiotikum den Zugang versperrte.
Die Indikationen der Kortikotherapie, die Modalitäten derselben, wie die Wahl des Antibiotikums — welches in allen Fällen, ausnahmslos, ihr beigefügt wird —, sind ausführlich dargelegt.

Summary: For three reasons, the employment of antibiotics may fail in the therapy of bacterial infections.
1. The pathogenic germ may be resistant to the antibiotic employed. (This problem is not dealt with in this article.)
2. The infectious lesion is inaccessible for the antibiotic because of its site or structure.
3. There are toxic disturbances of certain tissues and organs, against which the antibiotic—being mainly an anti-infectious remedy—is powerless. The adjuvant therapy by antibiotics is a function of these facts.
I. The combat against toxaemia.
The antibiotic sera showed little success, apart from several cases of infections by anaerobes. The method of neurovegetative blockage by means of chlorpromazine (megaphen) is more efficacious. Many authors combine it with the complete technique of hibernation therapy. The therapy of anuria is also performed by the method of extrarenal clearance.
II. The action on the septic lesions which are inaccessible for antibiotics.
The anticoagulants, the diffusion factors, and particularly the stimulating therapy are at the disposal of the therapeutist. The stimulating therapy, in combination with antibiotics, should be re-employed in the treatment of certain infections. The effect of ance of the sympathetic nervous system, shock on the infetious lesions by conveywas proved by convincing experiments of Reilly and his co-workers.
III. Cortisone.
Cortisone exerts an antitoxic effect in some cases. However, it can, due to its anti-inflammatory action, destroy the barrier which surrounds and isolates the infectious lesion, so that it becomes inaccessible for antibiotics.
Outlined in detail are the indications for cortico-therapy, its modalities, as well as the choice of the antibiotic—the latter being employed in all cases.

Résumé: Dans le traitement des infections bactériennes, l'antibiothérapie reconnaît trois causes d'échec.
1⁰ Le germe peut être résistant à l'antibiotique utilisé (ce problème n'est pas étudié ici);
2⁰ Le foyer infectieux est, soit en raison de son siège, soit en raison de sa structure, imperméable à l'antibiotique;
3⁰ Il existe des lésions toxiques des tissus ou des organes, contre lesquelles l'antibiotique — qui est essentiellement un agent anti-infectieux — reste sans action.
La thérapeutique adjuvante de l'antibiothérapie s'inspire de ces indications.
I⁰ La lutte contre la toxémie.
Les sérums antitoxiques ont donné peu de résultats, sauf dans quelques infections à anaérobies. Plus efficaces sont les méthodes de déconnexion neuro-végétative au moyen de la chloropromazine, à laquelle certains auteurs ajoutent la mise en œuvre complète de l'hibernation. Le traitement de l'anurie par les méthodes d'épuration rénale est également étudié dans ce chapitre.
II⁰ L'action sur les foyers septiques imperméables aux antibiotiques.
Le thérapeute dispose des anticoagulants, des facteurs de diffusion et surtout des médications de choc qui, associées aux antibiotiques, méritent d'être reprises dans le traitement de certaines infections. Des expériences très convaincantes de Reilly et de ses élèves ont montré l'action du choc, par l'intermédiaire du système sympathique, sur les foyers infectieux.
III⁰ La cortisone.
Elle exerce, d'une part, dans certains cas, une action antitoxique, d'autre part, par son action anti-inflammatoire, elle peut rompre la barrière qui isolait un foyer infectieux et empêchait la pénétration de l'antibiotique. Les indications de la cortico-thérapie, les modalités de la cure et le choix de l'antibiotique — qui, dans tous les cas sans exception doit lui être associé — sont étudiés en détail.

*) Vortrag vor dem „Ärztl. Verein" München, am 11. 7. 1957.

Es braucht wohl kaum besonders betont zu werden, daß die Entdeckung der Antibiotika und ihre klinische Anwendung seit 10 Jahren die Behandlung und die Prognose der bakteriellen Infektionen verändert haben.

Es wäre aber verfehlt zu glauben, die Antibiotikatherapie würde nur Erfolge aufweisen.

Für das Versagen können drei Gründe angeführt werden:

An erster Stelle steht die Tatsache, daß **ein pathogener Keim gegen das verwendete Antibiotikum resistent sein kann.** Das Problem der Resistenz gegen das Antibiotikum — sei es nun eine Resistenz der ganzen Bakterienart, oder eine zufällige Resistenz einer Abart, oder auch eine erworbene Resistenz im Laufe der Behandlung — ist ein Problem, welches seit mehreren Jahren die Mikrobiologen und Kliniker beschäftigt. Hierauf wollen wir hier nicht näher eingehen.

Zweitens besteht die Möglichkeit, daß **das Antibiotikum den Erreger** in vivo **nicht angreifen kann, obwohl es sich** in vitro **aktiv gezeigt hat.**

Einerseits, weil ein Antibiotikum manchmal in zirkulierendem Blut nicht den Spiegel erreicht, den es braucht, um wirksam zu sein. In der Tat schwankt die humorale Konzentration nach Verabreichung eines Antibiotikum ganz beträchtlich von einem Fall zum anderen. Es ist also zweckmäßig, wenn eine Infektion auf ein Antibiotikum nicht anspricht, von dem zu erwarten wäre, daß es wirksam ist, die Konzentration im Blut zu bestimmen; am besten wird 1 Stunde nach Verabreichung des Medikaments das Blut zur Untersuchung entnommen.

Andererseits, und das ist viel häufiger der Fall, kann auch der **Infektionsherd für das Antibiotikum unzugänglich** sein, sei dies nun auf Grund seiner Lage oder wegen seiner Struktur. Einige Organe und Gewebe lassen die antiinfektiösen Mittel nicht passieren. Auf diese Ursache des Mißerfolges wurde schon in den ersten Arbeiten über das Penicillin aufmerksam gemacht. Es hatte sich gezeigt, daß dieses Antibiotikum, wegen seines großen Moleküls, im Organismus schlechter diffundiert als die Sulfonamide. (Wie *Florey und seine Mitarbeiter* in einer ihrer ersten Mitteilungen feststellten, kann es nicht in den Liquor cerebrospinalis eindringen; noch viel weniger kann es die harten oder schlechtdurchbluteten Gewebe wie den Knochen und die Synovia durchtränken.) In der Praxis ist es manchmal frappierend, bei ein und demselben mit Antibiotika behandelten Kranken, den Gegensatz zwischen der Heilbarkeit einer bestimmten Krankheitslokalisation und der Widerstandsfähigkeit der Infektion im Innern eines anderen Gewebes zu sehen.

Ich sah zum Beispiel eine Patientin mit einer akuten, außerordentlich schmerzhaften Gonokokkenperiarthritis des Handgelenks, bei der unter dem Einfluß von Penicillin die Entzündung des Zellgewebes, trotz ihrer großen Ausdehnung, in weniger als 48 Stunden vollkommen abgeklungen war. Trotz fortgesetzter Behandlung fand man 3 Wochen später noch Gonokokken im Ausfluß der Zervix, deren Drüsen vom Antibiotikum nicht berührt worden waren.

Bei der sogenannten anatomischen Resistenz muß man hauptsächlich mit einer Resistenz rechnen, welche von den pathologischen Verhältnissen verursacht wird: so zum Beispiel die Bindegewebs-Fibroblastenreaktion, welche sich, mehr oder weniger schnell, um den Herd herum entwickeln kann.

Manchmal kann der Primärherd einer Sepsis frühzeitig der Ort einer fibrösen Organisierung sein, welche das „Erregerlager" isoliert. Bei einer Kranken mit post-abortiv von Anaerobier hervorgerufener Sepsis (B. ramosus), die trotz hoher Dosen von Antibiotika ad exitum kam, haben wir, nach der Sektion, thrombosierte peri-uterine Venen auf Nährböden übertragen, wobei wir reichliche Kulturen desselben Erregers erhielten: dieser war zwar penicillinempfindlich, doch hatte ein dichter, entzündlicher Mantel den Weg für das Penicillin versperrt. — In einem Fall einer akuten malignen Endokarditis, die ohne Erfolg mit Penicillin behandelt wurde, fand *Lemierre* bei der histobakteriologischen Untersuchung der Herzklappen eine gewisse Anzahl von Mikroabszessen. In diesen waren reichlich Streptokokken, die gegen Penicillin empfindlich waren, sich aber im Innern eines sehr dichten sklerotischen Gewebes befanden, das teilweise kalzifiziert war. Dieses mechanische Hindernis war der Grund des Versagens der Behandlung. Viel öfters ist nicht der Primärherd, sondern ein Metastasenherd, sei er nun peripher oder viszeral, der Sitz dieses schwerwiegenden Einschlusses.

Besonders die Staphylokokkeninfektion hat uns dafür den Beweis geliefert, und alle Autoren sind sich einig, wenn sie auf die furchtbare Rolle dieser Mikroben-„Lager", auf diese „Nester" hinweisen, die sowohl im Knochen oder subkutanen Gewebe als auch in der Lunge oder den Nieren ihren Sitz haben können. Umgeben von einer Schutzhülle, verhalten sie sich subakut evolutiv oder unbemerkbar, und verlängern hoffnungslos den Verlauf der Staphylokokkenerkrankung, trotz beträchtlicher Antibiotikadosen.

Drittens darf man nicht vergessen, daß sich die pathogene Kraft eines Mikrobenagens nicht auf seine Virulenz beschränkt, d. h. auf die Vermehrung der Bakterien im Innern des Primär- oder Sekundärherdes. Es gibt ja außerdem eine **toxische Fernwirkung.** Der Natur der Bakterien entsprechend, verteilen sich die abgegebenen Exotoxine und die durch den Mikrobenzerfall freigesetzten Endotoxine im ganzen Organismus; Zerfallprodukte der Gewebe erhöhen die Schädlichkeit der Toxine.

Nun ist ein Antibiotikum hauptsächlich ein antiinfektiöses Mittel. Ist es bakterizid? Dann wirkt es unmittelbar sterilisierend. Ist es bakteriostatisch? Dann können die natürlichen Abwehrkräfte des Organismus die im Wachstum gehemmten Mikroorganismen zerstören. Jedenfalls bleibt all dies ohne Einfluß auf die toxischen Schädigungen.

Die Pathologie der Infektionskrankheiten liefert uns manche Beispiele für allgemeine Störungen, welche die Einwirkung eines „Giftes" auf ein Organ oder ein sonstiges Gewebe anzeigen, wobei das Antibiotikum als Heilmittel machtlos ist.

Das anschaulichste Beispiel dafür gibt die Anurie, die Komplikation der Gasbazillensepsis (syn. B. perfringens oder Welchia perfringens). Gewöhnlich machen die Antibiotika sehr schnell den Infektionsherd unschädlich, die Blutkultur wird negativ; jedoch haben die hämolysierenden Toxine, die von den Erregern ausgestreut werden, frühzeitig und massiv die roten Blutkörperchen zerstört. Die Erythrozytentrümmer und die Abfallprodukte des Hämoglobins, die eine Folge der Hämolyse sind, verstopfen den Tubulusapparat. Der Tod kommt unvermittelt durch mechanische Anurie bei einer von ihrer Sepsis geheilten Patientin.

Anderswo kann es sich um eine irreversible Herzinsuffizienz handeln, die sich während der Genesung einer bakteriellen Endokarditis entwickelt, selbst zu einer Zeit, als die Infektion bereits vollkommen abgeklungen ist. Die Ursachen dafür sind die Schädigungen der Herzmuskelfasern, bei welchen die Antibiotika wirkungslos sind. Diese Spätkomplikationen sind bei der lenta Endokarditis wohlbekannt, seitdem die Antibiotikatherapie deren Verlauf verändert und verlängert hat. Die maligne akute Endokarditis entrinnt nicht dieser Gefahr. Als Beweis ein Fall: Eine junge Frau, frei von jeglichen Kreislaufstörungen, erlag einige Monate nach der scheinbaren Genesung einer akuten Endokarditis post-abortum (hervorgerufen durch hämolytische Streptokokken), einer forschreitenden irreversiblen Asystolie unter einem Bild, das an die schwerste Form einer Endocarditis rheumatica evolutiva erinnerte.

Schließlich gehören in diesen Rahmen die Komplikationen mit schweren Bewußtseinsstörungen, Kreislaufkollaps, Leberverfettung, Niereninsuffizienz und alle diejenigen Komplikationen, die zusammen das sogenannte **maligne Syndrom** der Infektionskrankheiten ergeben, welches besonders in der Pädiatrie und dem Namen Toxikose bei Kleinkindern beschrieben wurde.

Die Ähnlichkeit dieser Erscheinungen und die vaso-motorischen und viszeralen Störungen, die *Reilly* experimentell durch einen starken Reiz auf das neuro-vegetative System reproduziert hat (Irritationssyndrom von Reilly), veranlaßte die meisten französischen Autoren nach *Marquezy und Ladet*, die Malignität dem Befall dieses Systems zuzuschreiben. Die Wirkungen der diffundierenden Exotoxine (oder öfters der freigesetzten Endotoxine) der Erreger variieren je nach den Krankheitskeimen, der individuellen Disposition und nach dem Sitz der ursächlichen Infektion: Die Antibiotikatherapie hat keine Wirkung auf diese Komplikationen, wenn sie einmal vorhanden sind.

Hierzu muß noch etwas gesagt werden: Die Antibiotikatherapie kann manchmal sogar zur Entstehung von diesen Komplikationen beitragen. Wie *Reilly* experimentell gezeigt hat, waren

*) Abbildungen siehe Seite 1242

die schweren zerebralen und zirkulatorischen Symptome, welche im Anschluß an eine Typhusbehandlung mit Chloramphenicol beobachtet wurden, in einer Zeit, da dieses Medikament in überhöhten Dosen gegeben wurde, die Folge des zu brutalen Zerfalls der Bazillen und der allzu massiven Freisetzung des sympatikotropen Endotoxin. Eine bessere Kenntnis der Wirkung des Medikamentes und eine mäßigere Dosierung hat genügt, um dagegen vorzubeugen.

Wenn wir so unsere Überlegung auf die Fälle beschränken, wo der Therapeut ein in vitro gegen den Krankheitserreger aktives Antibiotikum zur Verfügung hat, so verfolgt eine Adjuvanstherapie bei Antibiotikabehandlung zwei Ziele:

1. **Kampf gegen die allgemeinen toxischen Erscheinungen, die durch ihr Wesen den Antibiotika nicht zugänglich sind,**

2. **Maßnahmen gegen diejenigen Infektionsherde, bei denen das Antibiotikum einen Schutzwall nicht bezwingen kann.**

I. Der Kampf gegen die Toxinämie

1. Die antitoxischen Sera

Seit Beginn der Ära der Serumtherapie hatte sich gezeigt, daß ein Serum, reich an antitoxischen Antikörpern, leichter zu erhalten war als eines mit antibakteriellen Antikörpern. Ebenso hatte man sich bemüht, bei der Herstellung der Seren die zur Behandlung der sogenannten virulenten Infektion bestimmt waren, der völligen Bakterienkultur das oder die entsprechenden Toxine beizugeben oder zu ersetzen.

Von da an wurde nach und nach: ein Antistreptokokkenserum hergestellt (wobei die Immunisierung des Spendetieres durch Streptokokkentoxine von Skarlatina bewirkt wurde [*Dick*]), ein Antikolibazillenserum (bereitet durch die Inokulation der mit neurotropen Exotoxinen und enterotropen Endotoxinen angereicherten Kulturen [*Vincent*]), das Antistaphylokokkenserum von *Ramon* (wobei als Antigen das Staphylokokkenanatoxin verwendet wird) oder das Antileucoccidinserum von *Butler und Valentine*.

Bei vereinzelter Anwendung dieser verschiedenen Seren in der Praxis waren die Ergebnisse zumeist zweifelhaft, und ihre Verwendung war schon vor dem letzten Weltkrieg kaum mehr verbreitet.

Kann man heute bei ihrer Verbindung mit den Antibiotika eine Wirkung auf die toxischen Erscheinungen erwarten, in den Fällen wo das Antibiotikum alleine diese nicht beherrschen kann?

Wir kennen keine Berichte, die von dieser Kombination bei Infektionen, welche auf den vorhergenannten Keimen beruhen, sprechen.

Dagegen behalten die antigangrenösen-antitoxischen Seren dennoch ihre Anhänger. Man muß anerkennen, daß die von *Nagler* erhaltenen Ergebnisse bei der Behandlung von experimentellen Gasbrandinfektionen stark zugunsten der Verbindung der Antitoxine mit den Antibiotika in allen, von der Welchia-Gruppe hervorgerufenen Krankheiten spricht. In der Praxis ist bei einer besonders schweren Infektion die Enteritis necroticans (Darmbrand) den W. perfringens Typ F. synonim: Welchia agni var. hominitoxicus zuzuschreiben, der Gebrauch eines antigangrenösen Serum, welches das Antitoxin β enthält, zusammen mit Sulfonamiden sehr empfehlenswert *(A. R. Prevot)*. Ebenso bei den hämolysierenden Sepsis post abortum der Gebrauch eines anti-perfringens Serum, zusammen mit Antibiotika *(Richet und Antoine)*.

Kürzlich wurde die Aufmerksamkeit von neuem auf die antityphoide Serumtherapie gezogen. Durch Impfung des Pferdes mit Bazillenextrakten, die reich an Faktoren O und Vi sind, wurde ein anti-endotoxisches Serum gewonnen *(Felix; Boivin und Richou)*: diese Autoren sollen ermutigende Resultate erzielt haben. Die toxischen Zwischenfälle, die man bei der Behandlung des Typhus mit hohen Dosen von Chloramphenicol beobachtet hatte, gaben dieser Behandlung ein aktuelles Wiederaufleben. In ihren experimentellen Untersuchungen haben *Reilly und seine Mitarbeiter* verschiedene antitoxinreiche Seren verwendet, in der Absicht, damit den üblen Folgen eines zu brutalen Mikobenzerfalls vorzubeugen, wie dies bei chloramphenicolbehandelten Tieren gesehen wurde. Der Effekt war jedoch wenig anschaulich, und letztgenannte Autoren haben sich sehr reserviert gezeigt gegenüber dem Vertrauen, das dieser Therapie augenblicklich noch von manchen eingeräumt wird.

Im großen und ganzen kann man heute kaum auf die Unterstützung der antitoxischen Seren in der Vorbeugung oder der Behandlung der allgemeinen Störungen der Infektionskrankheiten rechnen, wenn diese toxischen Komplikationen sich der Wirkung der Antibiotika entziehen. (Vielleicht könnte man in der Zukunft für diesen Zweck γ-Globuline verwenden. Im Gegensatz zu den Ergebnissen aber, die man bei Masern oder bei gewissen Virusinfektionen erhalten hat, zeigt sich bis heute kein γ-Globulin wirksam bei der Behandlung der bakteriellen Infektionen, insbesondere der Sepsis.)

2. Neuroplegische Behandlung

Die Rolle, die man dem neurovegetativen System bei dem pathogenischen Mechanismus der schweren Infektion zuschreibt, ließ die therapeutischen Versuche in eine andere Richtung lenken. Seitdem die sogenannte „Neutralisierung" der Toxine im Widerspruch zu dem Mißerfolg steht, versuchte man das autonome System den toxischen Einflüssen zu entziehen.

Schon 1933, auf Vorschlag von *Speransky*, hatten *Galkin und Dawidow* sowie *Vishnewsky und Derchinsky* Fälle von Sepsis postabortum mit Erfolg durch Novocaininfiltration des lumbalen Sympathikus behandelt. — Einige Jahre später war *Ribadeau-Dumas* von der Schwere der vaso-motorischen Störungen und den diffusen zerebralen Schädigungen der toxischen Infektionen der ersten Kindheit so beeindruckt, daß er vorschlug, bei der Rehydratationstherapie auch Luminal anzuwenden. Dann empfahlen *Levesque, Perrot und Tardieu* die intravenöse Injektion von Procain.

Dies sind die Methoden der neuro-vegetativen Unterbrechung, die zusammen mit der Winterschlaftherapie nach *Laborit* besondere Aufmerksamkeit erlangt haben.

„Durch die Unterbindung des Systems der interzellulären wechselseitigen Beziehungen und dadurch auch Verminderung der organischen Reaktion auf den Angriff", verdiente der künstliche Winterschlaf, nach dem Gedanken seiner Urheber, in erster Linie in Verbindung mit den Antibiotika in der Behandlung der septischen Erkrankungen angewandt zu werden.

Einige Beobachtungen wurden über schwere Sepsisfälle veröffentlicht, die von toxischen Erscheinungen begleitet waren (spitzes Gesicht, Zyanose, Dyspnoe, schwerste Tachykardie, Singultus oder Erbrechen, Oligurie) und bei denen der Winterschlaf den Verlauf geändert hat:

Hierher gehören die Staphylokokkensepsis *(Patel und Cl. Martin; J. Bernard; Geraud, Gleizes; Barhere und Höring)*, Streptokokkensepsis *(Deherripon, Fournier, Croccel und Denoeux)*, Kolisepsis *(Laborit)*, Sepsis durch Baz. Subtilis *(Fleury und Wiot)*, Purpura fulminans *(David; Caussade, Neimann, Stehlin und Pierson)*. Kürzlich berichtete ein italienischer Autor *(Ruju)* in einer Statistik über 11 schwerste Fälle von Sepsis („Sepsis gravissime"), mit 8 Heilungen und 3 Todesfällen. Wir selbst versuchten die Winterschlaftherapie in einem Fall einer schweren Kolisepsis, jedoch ohne wahrnehmbaren Erfolg zu erhalten.

In allen Fällen, die hier zitiert wurden, wurde beinahe die gleiche Technik angewandt, die *Laborit und Huguenard* vorschlugen, wobei gleichzeitig mit dem „lytischen Cocktail" (Dolantin, Catibon, Atosil, Megaphen) auch die Abkühlung mit Eisbeuteln angewandt wurde.

Für *Reilly und seine Mitarbeiter* jedoch ist der Vorteil der medikamentösen Verbindung, wie sie in den Vorschriften von *Laborit* gezeigt wurde, noch lange nicht erwiesen. Es ist im wesentlichen das Chlorpromazin (Megaphen), welchem diese Autoren die Eigenschaft zuerkennen „die ungeordnete Aktivität des autonomen Systems zeitweilig aufzuheben".

Sie bevorzugen diese Mittel allein auf dem Gebiet der inneren Medizin und besonders bei der Behandlung der neurotoxischen Komplikationen der Infektionen. Was die Abkühlung anbelangt, scheint sie ihnen, besonders nach ihren Erfahrungen beim Typhus, nicht gerechtfertigt in der Therapie der toxischen Infektion, wenn sie ihre Indikation in dem Hyperthermie-Blässesyndrom finden soll. Wenn das Chlorpromazin auch einfacher in der Anwendung als der volle Winterschlaf ist, so muß es doch mit derselben Vorsicht angewandt werden. Man sollte anfänglich nur kleine Dosen dieses Medikaments anordnen (1 mg pro kg Körpergewicht) und notfalls nur in langsam steigender Form zulegen, wobei der Patient sorgsam zu überwachen ist. Es sei darauf hingewiesen, daß die langsame intravenöse Infusion hier empfehlenswert ist.

Welches sind nun die Indikationen für eine neuroplegische Behandlung?

Wenn im Laufe einer schweren Infektion — gleich welcher Natur sie auch sein mag[1]) — unerwartete Nervensymptome auftreten, und besonders Bewußtseinsstörungen und ebenso Zeichen einer kardiovaskulären Insuffizienz, konnte die Anwendung dieser Therapie gerechtfertigt werden. Aber die Frühzeitigkeit ihres Einsatzes ist die wesentliche Voraussetzung für den Erfolg. Sie kann ihre Wirkung nur auf die funktionellen Störungen, die mit Ödemen, Kapillar- und Venendilatationen, Arteriolenspasmen verbunden sind und insofern nur auf die Störungen ausüben, die nicht den irreversiblen anatomischen Läsionen gewichen sind. Wie hier Reilly und seine Mitarbeiter hinweisen, ist die sogenannte kurative Wirkung des Chlorpromazins in Wirklichkeit eine präventive.

3. Behandlung der Anurie

Die Anurie, die so schwer die Prognose der hämolytischen Sepsis post-abortum belastet, steht, wie bereits gesagt wurde, mitten in spontanen irreversiblen Schädigungen, die man der Erregergift-Diffusion zuschreibt. Ihre Behandlung wurde in den letzten Jahren in zahlreichen Arbeiten diskutiert, und sie soll deswegen in einer Darlegung der Therapie bakterieller Infektionen einen Platz einnehmen.

Die **Blutaustauschtransfusion** hat in der Initialperiode des Verlaufs den Wert eines Prophylaktikums, welches das von der Zerstörung der Erythrozyten befreite Hämoglobin entzieht und gegen die drohende Anurie die wirksamste Waffe darstellt.

1952 brachte die Statistik von *Dausset und Legrain* von der Pariser Blutspenderzentrale 37 Fälle von Sepsis post-abortum, die eine Anurie als Komplikation hatten und die als Behandlung eine Austauschtransfusionen erhalten hatten. Es wurden 25 Heilungen verzeichnet, was etwa 67% entspricht.

Die Blutaustauschtransfusion hat mehr Aussicht auf Erfolg, wenn sie frühzeitig angewandt wird: in der Periode der akuten Hämolyse soll sie gleichzeitig mit Antibiotika eingesetzt werden als Notfallbehandlung.

Je mehr sich die Periode der Anurie verlängert, desto weniger erhält die Blutaustauschtransfusion ihre Wirksamkeit. Sie müßte also durch die Methode der extrarenalen Dialyse ergänzt werden.

1952 konnte die peritoneale Dialyse nur 10 Erfolge bei 20 Patientinnen mit Anurie post-abortum buchen, die durch die Verbindung dieser beiden Methoden behandelt wurden.

Der Einsatz der künstlichen Niere hat einen bemerkenswerten Fortschritt gebracht. Einige Monate nach der Anwendung des ersten Apparates auf der Abteilung von *Hamburger* im Pariser Hôpital-Necker veröffentlichten *Richet, Crosnier und Masson* ihre ersten Resultate. 7 Fälle mit Anurie durch Hämolyse post-abortum befanden sich darunter. Diese 7 Patientinnen wurden geheilt, trotz einer Unterbrechung der Nierensekretion, welche in manchen Beobachtungen mehr als 20 Tage dauerte. Seitdem sind in 30 Fällen diese bemerkenswerten Ergebnisse bestätigt worden.

II. Die Aktion auf die septischen Herde, die unzugänglich für Antibiotika sind.

1. Die Antikoagulantien

Wie *Schottmüller und Bingold* so eindrucksvoll zeigten, ist der primäre Sepsisherd bei pyogenen septischen Prozessen meistens ein thrombophlebitischer Herd. In der Absicht, auf diesen Herd eine direkte Aktion auszuüben, war es logisch, sich der Antikoagulantien zu bedienen.

Im Experiment kann weder das Heparin *(Rabinowitch und Pines, Herbeuval und Debry)* noch das Thrombocid *(Marx)* der Bildung der septischen Thrombophlebitis vorbeugen. Das Dicumarol, von *Thuerer und Angevine* angewandt, hat die Entwicklung der Streptokokken beim Kaninchen selbst verschlimmert.

Dagegen haben die Antikoagulantien in Verbindung mit Antibiotika die Aktion der letzteren bei experimentell hervorgerufenen Staphylokokkeninfektionen verstärkt *(Borgström, Muren und Erici)*.

In der Klinik bleiben die Meinungen geteilt. — In Frankreich sind einige Autoren, wie *Laporte*, auf der Seite von *Sandblom, Ekström und Quist*, und bleiben der Antikoagulantientherapie verbunden mit Antibiotika treu, um die Entwicklung der Phlebitiden in der Behandlung der Gesichtsfurunkel und der Puerperalinfektion vorzubeugen.

2. Die Diffussionsfaktoren

Die Hyaluronidase wurde von *Som* zusammen mit gleichzeitiger Penicillininjektion empfohlen, um die Diffusion dieses Medikamentes zu beschleunigen, aber sie scheint selten in der Behandlung der schweren Infektionen angewandt worden zu sein.

Die Streptokinase-streptodornase hat im Gegensatz dazu sehr oft ihre Indikation gefunden. Injiziert man sie in das Kavum eines Abszesses, einer abgekapselten und abgeschlossenen Pleuritis, einer lokalisierten Meningitis, so ist sie geeignet, die fibrinösen Barrieren wegzunehmen und fördert die Aktion der lokalen und allgemeinen Antibiotikatherapie.

3. Die Reizkörpertherapie

Man kann sich vielleicht wundern, hier ein Kapitel über die Reizkörpertherapie zu finden. Die französischen Lehrbücher über die Infektionskrankheiten haben nur noch wenig Randbemerkungen darüber und die deutschen überhaupt nicht mehr — außer in den historischen Darstellungen.

Man kann wohl daran erinnern, daß die „Schocktherapie", vor der Chemotherapie und Antibiotikatherapie, eine der wenigen Waffen darstellte, deren sich der Arzt bei der Behandlung schwerer bakterieller Infektionen bedienen konnte.

Widal, Abrami und Brissaud waren die ersten, die sich fragten, ob die Verschiebung des hämovaskulären Gleichgewichts, die jede parenterale und besonders intravenöse Injektion einer heterogenen Eiweißsubstanz veranlaßt, „nicht einen günstigen Einfluß auf den Verlauf der Krankheiten ausüben könnte, indem sie durch eine Art von vorweggenommener Krise wirkt." So sind die Wirkungen dieses Schocks, den man freiwillig provoziert, die sie, seit 1913, in einer therapeutischen Absicht auszunützen vorschlugen. — Ihre Wahl fiel zuerst auf die Typhuserkrankung. Nachdem sie intravenös einem Kranken sein eigenes Serum gaben, das sie 24 Std. in einem Wärmekasten hielten, um die Heterogenität der Albumine zu vermehren, hatten sie, indem sie einen heftigen Schock in Kauf nahmen, ein temporäres Verschwinden der Bakteriämie und in einigen Fällen sogar eine sofortige und definitive Beseitigung aller Krankheitszeichen beobachtet.

Die „unbeständigen aber manchmal unbestreitbaren" Ergebnisse bei der intravenösen Injektion von kolloidalem Gold oder Silber, Peptonlösungen, Leukozytenextrakten, Autoplasma, Mikrobenproteinen, antitoxischen und antibakteriellen Seren schienen ihnen nicht einem anderen Mechanismus anzugehören, dem man gleicherweise manchmal die günstige Wirkung einer Bluttransfusion bei der Sepsis zuschreiben konnte.

Indem sie auf den eigentümlichen Charakter dieser Methoden verwiesen, „wo nicht mehr die injizierte Substanz heilwirkend ist, sondern der Blutschock, den die Injektion hervorruft", hatten *Widal und Mitarbeiter* gezeigt, daß bei den damit behandelten Patienten die Heilung mit einer Schnelligkeit erzielt wurde, die bei keinem anderen Medikament bekannt ist. Nachdem man aber die unerklärliche Veränderlichkeit der therapeutischen Schocks kannte und die nichtvorherzusehende Heftigkeit seiner Reaktionen, willigten die Autoren ein, diese nur in Ausnahmefällen anzuwenden.

Der Rat wurde befolgt: Die Schocktherapie, die man bei der Behandlung des Typhus aufgegeben hatte, wurde (manchmal mit ganz beachtlichen Ergebnissen) in der Behandlung der Meningokokkensepsis, des Maltafiebers, der Gonokokkenarthritis, der schleppenden Formen von Streptokokken- und Staphylokokkensepsis, jedoch viel seltener in den akuten Formen dieser beiden letzten Infektionen angewandt.

Über den physiologischen Mechanismus dieser Behandlungsart, wo seine Wirksamkeit lag, waren die Meinungen weit auseinandergehend. *Widal* sah in ihr eine „günstige Vereinigung" von Kolloiden. Dann hatte man sich, der Reihe nach, berufen auf die Stimulierung der Leukozytose, die Freisetzung der bakteriolytischen Fermente, der Überproduktion der Antikörper, einer beschleunigten Zusammenballung der Thrombozyten mit den zirkulierenden Keimen usw.

Diese Ungewißheit findet noch in den neuesten Artikeln über die Therapie der Infektionskrankheiten ihr Echo. Wenn auch ein Mißkredit heute noch auf der Schockbehandlung liegt —, so scheint er mehr auf der Unkenntnis der Aktionsart als auf der Furcht seiner Wirkungen zu beruhen.

[1]) Wir fassen hier nur die Infektionen der Erwachsenen ins Auge. — Das Chlorpromazin wurde mit Erfolg in der Verbindung mit Rehydratation und Antibiotika in neurotoxischen Zuständen angewandt, die man im Laufe der verschiedenen Infektionen in der Kindheit beobachtet.

Deshalb wollen wir hier auf die ausgezeichneten Arbeiten von *Reilly und seiner Schule* hinweisen, die seit 25 Jahren diesen Problemen gewidmet sind und die für diese befriedigendste Lösung bringen.

Ebenso erscheinen uns die Indikationen der Reizkörpertherapie in der Behandlung der Infektionskrankheiten in einem neuen Licht:

Alle Versuche von *Reilly* und seinen Schülern *Rivalier, Compagnon, Pham, Friedmann, Du Buit, Bastin, Tournier* haben in einer anschaulichen Weise die engen Beziehungen des retikulo-endothelialen Systems mit dem neurovegetativen System gezeigt: Jeder künstlich gesetzte Reiz des letzteren kann, außer den vasomotorischen Störungen, sofortige anatomische und funktionelle Veränderungen des retikulo-endothelialen Gewebes bringen.

Wie Reilly kürzlich gezeigt hat, sind es die retikulären Zellen der adenoiden Formationen, die in höchstem Grade den Wirkungen dieses Reizes ausgesetzt sind, unter einer Bedingung, daß sie schon im Zustand funktioneller Aktivität sind. Es sind also die bakteriellen Infektionen, die das lymphatische Gewebe berühren und es sensibilisiert haben, welche äußerst empfindlich auf die Schockwirkung reagieren.

Von den Versuchen, die hiermit im Zusammenhang stehen, möchten wir nur die bedeutungsvollsten anführen:

Wenn man einem Kaninchen in die Mitte eines Mesenterialganglions eine Kultur von stark virulenten Paratyphus-B-Bazillen injiziert — welche sich bei einem Kontrolltier vermehren und nach einigen Tagen in die Blutbahn eindringen würden — so bestimmt eine kurze Reizung des Nervus splanchnicus mit Hilfe eines schwachen faradischen Stromes die Hyperplasie der Mesenchymzellen, eine Zunahme ihrer Makrophagenaktivität und die Vermehrung der Fibrozyten; die Bazillen werden fortschreitend von den Retikulumzellen einverleibt und verschwinden durchschnittlich am 4. Tag.

Der Ausgang ist ein ganz anderer, wenn die Faradisation des Splanchnikus, an Stelle von leicht und kurz, intensiv, verlängert oder mehrere Male wiederholt ist: Die Mesenterialganglien werden dann der Sitz eines interstitiellen Ödems, einer Fibrinexsudation und besonders von disseminierten hämorrhagischen Herden: Infolge dieses vaskulären Einbruchs dringen die Erreger massiv in die Blutbahn ein. Mit derselben Methode haben *Rivalier, Pham und Ph. Decourt* einen sogenannten „Austritt" nicht nur von Paratyphusbazillen provozieren können, sondern auch von Kolibazillen, Pneumokokken, Staphylokokken, die sie ebenso in ein Mesenterialganglion eingeimpft hatten.

Was man mit der elektrischen Reizung des Splanchnikus bewirkt, kann man auf dieselbe Weise durch einen medikamentösen Schock hervorrufen.

Iglesias y *Betancourt* konnte im Laboratorium von *Reilly* durch intravaskuläre Injektionen eines unspezifischen Vakzins, das so dosiert war, um einen Schock zu erreichen, eine ganze Reihe von ganglionären Schädigungen reproduzieren, die genau mit den Schädigungen der vorangegangenen Experimente übereinstimmten und von denselben Effekten gefolgt wurden.

Bei einem Tier, das durch eine intraganglionäre Impfung einer Mikrobenkultur vorbereitet wurde, kann dieser medikamentöse Schock, wenn er intensiv genug oder wiederholt ist, eine kurzfristige Bakteriämie oder eine echte Sepsis hervorrufen. Umgekehrt kann ein weniger heftiger Schock heilend sein. In dieser Hinsicht verdient eines der Versuchsprotokolle angeführt zu werden. Ein Meerschweinchen wird intraganglionär (in ein Mesenterialganglion) mit Kolibazillen geimpft. Diese Inokulation wurde gut vertragen. Am 4. Tag bewirkt eine intrakardiale Injektion einer unspezifischen Vakzine einen Schock von kurzer Dauer; die Blutkultur bleibt negativ. 6 Tage später wird das Tier, vollkommen gesund erscheinend, getötet. Die Untersuchung des Ganglions zeigt unter einer verdickten Kapsel die Anwesenheit von 5 Abszessen. Jeder dieser Abszesse ist von einem dichten Fibrozytennetz umgeben, das ihn vollkommen umgibt. Man bemerkt weiter, daß das Zentrum dieser Abszesse, auf dem Weg zur Nekrose, im Zerfallstadium ist und sich stellenweise vollkommen isoliert von neugebildeten Bindegeweben befindet: So zeigt sich auf diesen Schnitten eine wahrhaftige Einschließung der in das Ganglion hineingebrachten Mikroben und der pyogenen Reaktion, die sie bewirkt haben.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß diese in den lymphatischen Ganglien beobachteten Läsionen, die unter dem Einfluß eines Schocks entstanden, ihr Äquivalent im übrigen retikulo-endothelialen System haben. Sie betreffen ohne Zweifel in erster Linie die unbeweglichen Zellen, die um den Infektionsherd eine Schutzmauer zu bilden versuchen.

Zeigen diese Experimente nicht den Einfluß des Schocks auf das retikulo-endotheliale System, und dessen Rolle im Verlauf der lokalisierten Infektionen?

Auf den Menschen angewandt, erklären sie nicht wie sich in den zufriedenstellenden Fällen die Resorption eines Infektionsherdes unter dem Einfluß eines günstigen Schocks vollzieht? Lassen sie nicht verstehen, daß umgekehrt, in den ungünstig verlaufenden Fällen, sich die Herdreaktion mehr als gewünscht ausbreitet, bis zur „Dislokation" des Herdes, wie *Teissier, Reilly und Rivalier* es nennen. Die Mikroben überschreiten also die Barriere, die die örtlichen Verteidigungselemente erbaut hatten; sie dringen in die Blutbahn ein. Je nach der Menge der freigesetzten Mikroben entsteht eine einfache Bakteriämie oder eine Sepsis, wie in manchen Beispielen bei Patienten beobachtet werden konnte, die mit der Schocktherapie behandelt wurden.

Mit dem Problem der (Reizkörper-) Schockbehandlung ist sehr eng das Problem der spezifischen Vakzinetherapie verbunden.

Wright, der Urheber dieser Methode, dachte, daß die Injektion einer homologen Vakzine im Verlauf einer bakteriellen Infektion geeignet sein könnte, die Widerstandskräfte des Organismus durch Erhöhung der Opsonine zu unterstützen, und daß die Vakzinetherapie als aktiver Immunisierungsprozeß beachtet werden könnte.

Es sei hier nicht daran erinnert, mit welchen biologischen und klinischen Argumenten diese Ansicht bekämpft wurde.

Seit 1920 brachte *Maurice Nicolle* eine ganz andere Auslegung. Für ihn war die Wirkungsweise der Vakzinetherapie bei einem Patienten im Zustand einer Hypersensibilität die Folge eines Konfliktes zwischen dem injizierten Antigen und den bereits vorhandenen Antikörpern.

Dieser Konflikt hat elektiv seine Wirkungen auf das Innere des Infektionsherdes, wo die gesetzte Entzündungsreaktion die Verdauung und dann die Resorption der Bakterien und der toten Zellen sichern könnte.

Deshalb schlug er vor, die Bezeichnung „Vakzinetherapie" durch jene der „Antigentherapie" zu ersetzen.

Ein wenig später verteidigte *Reiter* in Deutschland eine ähnliche Meinung, die von *Adler und Singer* aufgenommen wurde. „Die spezifische Vakzinationtherapie, hatte *Reiter* geschlossen, kann als ein Spezialfall der unspezifischen sogenannten Protein- (besser Antigen-) Therapie aufgefaßt werden."

Schließlich fanden *Teissier, Reilly und Rivalier* für diese Theorie eine solide experimentelle Grundlage. Sie beharrten besonders auf der Rolle der Sensibilisierung, als Bedingung sine qua non der Wirksamkeit der Vakzine: der spezifische Konflikt, den die Injektion des Antigens zu provozieren beabsichtigt, ist dem allergischen Zustand des Individuums untergeordnet und der therapeutische Gewinn wird um so höher liegen, als dieser Zustand ausgeprägt ist. Ist dieser Konflikt einmal ausgelöst, wird er durch Vermittlung des neurovegetativen Systems auf den Infektionsherd dieselben Wirkungen haben, wie ein nicht spezifischer Schock.

Diese Wirkungen sind wie gesagt, doppelt: Auf der einen Seite eine Steigerung der funktionellen Aktivität der Mesenchymzellen, auf der anderen Seite eine Reizung des lokalen Kreislaufs.

Wenn man diese Bedingungen zugrunde legt, in welchen Fällen können wir dann heute uns der Reizkörpertherapie bedienen?

Die sterilisierende Wirkung des Schocks auf einen lokalisierten Herd wird gegenwärtig nicht mehr gesucht, weder im Furunkel noch in den Lymphangitiden, weder in den infektiösen Drüsenentzündungen noch in den akuten Arthritiden.

Eine einzige bakterielle Erkrankung kann noch davon Gebrauch machen und ich freue mich, diese hier nennen zu können, da es ja in München war, wo sie ihre Taufe erhielt: dies ist die **Pasteurellose** nach Tierbissen, die in Bayern so ausgezeichnet von *Rimpau, Kremsreiter, Leuze, Schenk und Weber* beobachtet wurde.

Das falsche Panaritium durch einen Katzenbiß heilt im allgemeinen in seiner akuten Form mit den Antibiotika sehr gut. Die verschleppten Formen dagegen, die sich durch eine sehr schmerzhafte Ankylose der kleinen Fingergelenke darstellen, sind resistent gegen die Antibiotika; die Antigentherapie hingegen erwirkt Wunder. Es genügt, in die Haut 1/10 oder 2/10 ccm des Pasteurellaantigens zu injizieren und die Einspritzung 3- oder 4mal zu wiederholen mit einem Intervall von einigen Tagen, um die Schmerzen und die Ankylose schwinden zu sehen; manchmal rekalzifizieren sogar in sehr kurzer Frist Osteoporosen *(Reilly, Tournier und Bastin)*. Aber die Pasteurellose bleibt eine Ausnahme. Nur selten kann der Schock allein eine bakterielle Schädigung heilen.

Was wir heute vom Schock erwarten, ist dank der provozierten vasomotorischen Reaktion **eine Zunahme der Permeabilität des Infektionsherdes,** der gegen die Antibiotika resistent war und eine sogenannte **„Dislokation"**, um ihn für die antiinfektiösen Mittel empfänglich zu machen.

Diese Herd-Dislokation war vor der Antibiotika-Ära sehr gefürchtet, weil sie das Risiko einer hämatogenen Generalisierung der Infektion einschloß. Heute dagegen suchen wir diese Dislokation direkt deshalb, weil sich der Organismus unter der Sicherheit der kombinierten Antibiotikatherapie gegen dieses Risiko geschützt befindet.

Dies sind, wie gesagt wurde, die Infektionen des lymphatischen Gewebes (man spricht von sogenannten lymphatischen Infektionen), die die größte Aussicht haben, auf die Antigentherapie günstig zu reagieren.

In erster Linie befinden sich hier die Salmonellosen (Typhus und Paratyphus) und die Brucellosen (Maltafieber).

Es handelt sich sicher nicht darum in die Behandlung des **Typhus** die Schocktherapie wieder einzuführen, die ehemals von *Widal, Abrami und Brissaud* angewandt wurde und wegen ihrer Gefahren von den Autoren selbst wieder verlassen wurde. Das Chloramphenicol bleibt das Mittel der Wahl beim Typhus, und dies braucht wohl nicht besonders betont zu werden.

Und dennoch kommt es vor, daß, nach dem Aussetzen des Antibiotikums, Rezidive auftreten. Diese offensive Rückkehr der Infektion beruht auf dem Erwachen kleiner schlechtdurchbluteter Lymphknotenherde, in deren Inneres einige HW-Erreger vor dem Antibiotikum geflohen sind: die Vasodilatation durch einen Schock kann den Eintritt des Antibiotikums begünstigen. *Laporte, Fritel, Ricordeau und Betournè* wandten diese Erkenntnisse in der Praxis an und behandelten 38 Typhusfälle mit einer kombinierten Chloramphenicol-Schocktherapie: Sie haben sowohl Anti-Typhus-Vakzine subkutan injiziert als auch eine nichtspezifische Protein-Körper-Therapie (von Anti-Gonokokken-Vakzine einige Zehntel ccm intravenös) angewandt. Die Behandlung begannen sie, sobald sich die Temperatur normalisiert hatte, manchmal sogar auch ohne das Verschwinden des Fiebers abzuwarten, 2 oder 3 Tage schon nach dem Beginn der Chloramphenicolbehandlung. In einer Reihe von 38 Fällen hatten sie nur 2 Rezidive, d.h. 5% an Stelle von 15 oder 20% bei einer Vergleichsreihe.

Die spezifische Schockbehandlung ist ebenfalls bei den Brucellosen indiziert, wenigstens in den chronischen Formen des Maltafiebers, die zweifellos auf Grund der fortbestehenden Mikrobennester weitaus nicht so günstig auf die Antibiotika reagieren, wie die akuten Formen. Mit Hilfe der verschiedenen Vakzinen oder eines Filtrats von zerriebenen Mikrobenkörpern (dessen vereinzelte Verwendung in ähnlichen Fällen vor der Antibiotika-Ära einige beachtliche Erfolge gegeben hatte), verdient die Antigentherapie, von jetzt ab kombiniert mit der Antibiotikatherapie hier einen Platz der Wahl weiterzubehalten. In Montpellier, wo sich das große französische Forschungszentrum des Maltafiebers befindet, sind die Resultate dieser kombinierten Behandlung sehr zufriedenstellend gewesen.

In der Behandlung der **Infektionen durch pyogene Keime** kann die Antigentherapie gleichfalls ihren Beitrag leisten:

Hauptsächlich ist dies bei den chronischen Staphylokokkeninfektionen, wo gewisse restliche Herde für das Eindringen des Antibiotikums unzugänglich sind und somit den widerstandsfähigen Faktor darstellen, der die Krankheit verlängert.

Man könnte sich nützlicherweise auch des Staphylokokken-Anatoxins als Vakzine bedienen. In der Tat wirkt das Anatoxin nicht nur in der Entwicklung einer antitoxischen Immunität, sondern entnimmt sicherlich auch einen Teil seiner Wirksamkeit einer allergischen Reizwirkung: Das Verfahren der intrakutanen Reaktionen hat gezeigt, daß die Personen, die vor langer Zeit einen Staphylokokkeninfekt hatten, hypersensibel gegenüber Anatoxin waren.

Lemierre erhielt hiervon ausgezeichnete Resultate in der Behandlung von nichteitrigen, jedoch sehr schmerzhaften Ostitisherden, welche man manchmal im Anschluß an eine Staphylokokkensepsis beobachtet: Die Sepsis wurde mit Penicillin geheilt, die Ostitis aber selbst rebelliert gegen das Antibiotikum, wenn es allein angewandt wird.

Wir haben ein anderes aber nicht weniger anschauliches Beispiel der Wirksamkeit dieser kombinierten Behandlung beobachtet. Bei einer unserer Patientinnen, rekonvaleszent nach einer mit Penicillin behandelten postabortiven Staphylokokkensepsis traten plötzlich in Abständen von 2—3 Tagen große Fieberanfälle auf; der allgemeine Zustand war wenig angegriffen, doch bewies eine positive Blutkultur die Blutpassage der Staphylokokken. Die Penicillinbehandlung, die sofort wieder aufgenommen wurde, blieb ohne Wirkung. Man versuchte vergebens nach der Ursache der Bakteriämie. Auf Grund der Entdeckung einer kosto-lumbalen schmerzhaften Stelle wurde eine Urographie vorgenommen, die das Bild einer Auslöschung eines Nierenkelches zeigte. Es handelte sich wahrscheinlich um einen Nierenabszeß der durch seine Kapsel gegen das Antibiotikum geschützt war. Eine Anatoxinkur brachte in kurzer Zeit die vollständige Genesung.

Solche Fälle sind — so glauben wir — die besten Indikationen der Reizkörperbehandlung im Rahmen bakterieller Infektion.

Aber es sei daran erinnert, daß diese Behandlung mit Vorsicht durchgeführt werden muß:

1. Es wird gut sein vor der Injektion der Vakzine (welche diese auch sein mag) den allergischen Status des Patienten mittels einer intrakutanen Injektion des Antigens, das man anzuwenden beabsichtigt, zu untersuchen. Die Dosis der ersten Vakzineinjektion wird um so schwächer sein, je stärker die Hautreaktion gewesen ist. (Wenn man eine zu große Dosis von Antigenen einem hyperallergischen Patienten injiziert, geht man das Risiko ein, exzessive Allgemein- und Fokalreaktionen hervorzurufen.)

2. Man wird die Schockbehandlung bei alten Leuten, bei Kranken mit Nieren- oder Herzinsuffizienz und bei Kranken mit ausgeprägter Hypertonie vermeiden, ebenso bei erschöpften Patienten mit einer Krankheit, die sich schon seit langer Zeit hinzieht. Die Asthenie liegt auf derselben Ebene mit einer neurovegetativen Depression, die schwere Allgemeinstörungen im Gefolge haben kann.

Absichtlich wurden in ein und dasselbe Kapitel die Antikoagulantien, die Diffusionsfaktoren und die Schockbehandlung eingereiht, weil diese therapeutischen Mittel zwar im Mechanismus verschieden sind, ihre Wirkungen jedoch bei ihnen allen in der Aktion auf den Infektionsherd hinzielen. Alle sind sie mit demselben Risiko verbunden, nämlich durch die fokale Aktion den Einbruch der Keime ins Blut und damit die Mikrobendissemination auf den Blutwegen zu bewirken. **Deshalb sei keines von ihnen allein angewandt, sondern nur in Verbindung mit Antibiotika,** denen sie hauptsächlich das Eindringen in das Innere des Infektionsherdes ermöglichen.

III. Cortison, ACTH und Derivate

Aus den vorausgegangenen Erläuterungen hat man gesehen, daß die antitoxämische Wirkung und die Wirkung auf den Infektionsherd, welche die beiden Hauptziele der ergänzenden Therapie der Antibiotika sind, von 2 verschiedenen Medikationen hervorgerufen worden sind.

Ein Mittel scheint befähigt zu sein, auf einmal sowohl die eine als auch die andere Aktion auszuüben: das Cortison.

Die Krankengeschichte einer unserer Patientinnen wählten wir als besonders lehrreich aus:

Eine junge Frau von 30 Jahren, die eine termingerechte Entbindung hatte, wurde unserer Abteilung am zehnten Tag eines Puerperalfiebers überwiesen. Der erste Schüttelfrost kam am dritten Tag nach der Entbindung und wiederholte sich seitdem jeden Tag und

mehrmals im Tag. Das Fieber schwankte zwischen 39 und 40 Grad. Es war kein einziges Zeichen einer viszeralen Lokalisation vorhanden.

Bei der Krankenhausaufnahme wurde eine Blutkultur angelegt, die uns rasch von der Anwesenheit eines Kolibazillus in Kenntnis setzte. Die Empfindlichkeit des Erregers gegenüber Antibiotika wurde geprüft. Er war empfindlich gegen Penicillin, gegen Streptomycin und die Verbindung dieser beiden Mittel übte eine gesteigerte synergetische bakterizide Wirkung aus. Wir dachten, daß also die sofortige Behandlung mit Streptomycin-Penicillin eine schnelle Besserung des Zustandes der Patientin bringen würde. Davon war aber nicht die Rede. Die Temperatur blieb hoch und schwankte. In jeder Blutkultur, die jeden zweiten Tag angelegt wurde, wurden Kolibazillen gefunden. Das Chloramphenicol, das an Stelle von Penicillin gegeben wurde, war kaum wirksamer. Und dann plötzlich, am Anfang der dritten Woche, ohne irgendein auffindbares Metastasenzeichen, verschlechterte sich der Zustand der Patientin: ein wahrhaft maligner Zustand stellte sich ein. Das Gesicht war eingefallen, die Pulsfrequenz stieg auf 160, der Blutdruck sank, das Urinvolumen verminderte sich. Ödeme der unteren Extremitäten traten auf, die Leber war vergrößert; schließlich fiel die Patientin in einen Zustand eines allgemeinen Kräftezerfalls und eines Deliriums mit großer Unruhe. Die Temperaturen waren stets um 40 Grad. Eine neue Blutkultur war positiv.

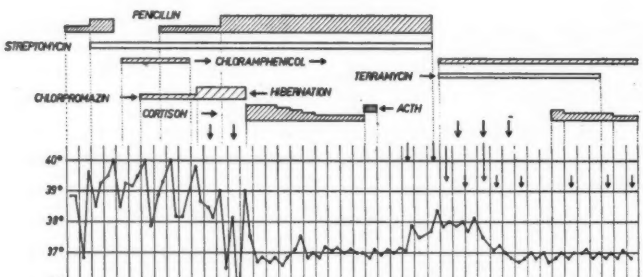

Abb. 4

So konnten am 20. Krankheitstag zwei Zeichen der Schwere, übrigens eines unabhängig vom anderen, erkannt werden: auf der einen Seite die Beharrlichkeit der Mikrobenpassage im zirkulierenden Blut, auf der anderen Seite das unerwartete Auftreten der malignen Zeichen.

Um gegen das maligne Syndrom anzukämpfen, das zweifellos das Leben unserer Patientin unmittelbar bedrohte, wurde an den Winterschlaf gedacht. Dieser, nach genauesten Vorschriften angewandt, endete mit einem totalen Mißerfolg: Nachdem 4 Tage lang Chlorpromazin, Phenergan und Dolosal mit der Unterkühlung ununterbrochen gegeben wurden, aggravierten erneut die nervösen und kardio-vaskulären Zeichen Eine neue Blutkultur ergab wieder Kolibazillen. So wurde, unter dem Schutz einer neueingesetzten Streptomycin-Penicillin-Therapie, die Cortison-Behandlung begonnen. Die Wirkung war durch ihre Schnelligkeit überraschend. Innerhalb einiger Stunden ließen die alarmierendsten Symptome nach, so das Delirium, die starke Ausdehnung des Abdomens, die Herzinsuffizienz. Es kam in derselben Nacht eine Polyurie, das Fieber sank. Innerhalb von 2 Tagen nahm die Patientin, deren Zustand die schlechteste Prognose stellen ließ, den Aspekt eines Rekonvaleszenten an. Es handelte sich nicht um eine künstliche Besserung, welche die Krankheit in einer versteckten Form weitergehen lassen hätte. Die Temperatur blieb normal. Nach einem letzten Ausbruch (auf den wir noch zurückkommen werden) drangen keine weiteren Kolibazillen ins Blut ein. Die Sepsis war geheilt.

Wie war bei einem so günstigen Verlauf der Wirkungsmechanismus der Cortisontherapie?

Die Analyse unserer Beobachtung führt dazu, diese Aktion aufzuteilen, und daranzudenken, daß das Verschwinden der Intoxikationszeichen auf der einen Seite, der Sepsisheilung auf der anderen Seite, verschiedene Eigenheiten des kortikalen Hormons zum Einsatz brachten.

Die Besserung des malignen Syndroms kann man den — heute bekannten — Wirkungen des Cortisons auf die allgemeinen Komplikationen die unter dem Namen der Toxämie zusammengefaßt sind, zu schreiben.

Der Fieberabfall, die Zunahme der Kräfte, das Gefühl des Wohlbefindens waren seit den ersten Applikationen von ACTH und Cortison in der Behandlung der Infektionskrankheiten beobachtet worden. Um einen solchen Effekt zu erklären, hatte *Kinsell* das Wort „nichtspezifischer antitoxischer Effekt" gebraucht, aber gleichzeitig bemerkte er auch, daß dieses nur einen klinischen Sinn hatte, ohne ihm biologische Rechtfertigungen zu geben. Diese sind gebührend gegeben worden, wenigstens in bestimmten Fällen durch die Versuche von *Chedid und Boyer*.

Diese Autoren haben gezeigt, daß das Cortison keine Schutzwirkung bezüglich der Exotoxine ausübte, wie die Toxine von Tetanus, Diphtherie und Dysenterie, daß es aber das Tier gegen die Endotoxine (Glyko-Proteid-Antigene) der Typhus- und Paratyphusbazillen, der Kolibazillen und Meningokokken schützt.

Auf diese unmittelbare Wirkung auf die allgemeinen Erscheinungen hätte sich bei unserer Patientin der Effekt des Cortisons beschränken können. Dies war der Fall bei den ersten Patienten mit Pneumokokken-Pneumonie, die *Kass, Ingbar und Finland* einer Cortisontherapie unterzogen: die Temperatur wurde normal, die funktionellen Symptome verschwanden. Indessen blieben nach dem Fieberabfall die Keime im Auswurf noch zahlreich, und manchmal sogar im Blut.

In unserem Fall hat die wirkliche Heilung des septischen Zustandes die symptomatische Beruhigung ergänzt, gewiß nicht nur unter dem alleinigen Einfluß des Cortisons, sondern auch in Verbindung mit einer energischen Antibiotikatherapie. Bis dahin indessen hatte sich diese Antibiotikatherapie, deren bakterizides Verhalten dem genannten Keim gegenüber in vitro festgestellt worden war, der Sepsis gegenüber machtlos gezeigt. Bis dahin hatte also auch der Erregerherd, der die Quelle für die Passage der Keime ins Blut hätte sein müssen, undurchdringlich für Antibiotika bleiben müssen. Welcher war dieser Herd?

Es handelte sich, wie es gewöhnlich bei der puerperalen Sepsis der Fall ist, um eine peri-uterine Phlebitis. Ohne jedes anfängliche objektive Zeichen zeigte sie sich später durch einen dicken Strang, der leicht am Fundus vaginal zu tasten war. Aber der Venenthrombus hatte die wiederholte Aussaat ins Blut gesichert ohne sich jedoch aufzulösen. Trotz der Wiederholung der Schüttelfröste, die auf dem Wiedererscheinen der Erregerpassagen im Blut beruhten, zeugte die Abwesenheit jeglicher Lungenembolie, während der ersten vier Wochen dieser Evolution, von der Dichte und der Kohäsion des Thrombus. Eine frühzeitig aufgetretene entzündliche Reaktion hätte ohne Zweifel auch an seiner Peripherie den venösen Herd isoliert und für das Antibiotikum ein undurchdringliches Hindernis errichtet.

Mit der Absicht, die fokale Schranke zu durchbrechen, haben wir die Cortisonbehandlung angewandt.

Während des Verlaufs zeigte es sich, daß einesteils die Phlebitis vorhanden war und andererseits, daß unter dem Einfluß des Cortisons sich der venöse Herd wirklich „disloziert" hatte. Tatsächlich drei Tag nach dem Beginn der Behandlung wurden die Zeichen einer Lungenembolie sichtbar: Schmerzhaftes Stechen auf einer Seite und Blutspucken. 24 Stunden später zeigte das Röntgenbild der Lungen, die bis dahin noch vollkommen unberührt waren, die Anwesenheit von 6 Metastasenherden.

Eine wahrhafte „Zerkrümelung" des Thrombus zeigte so die Umgestaltung der fokalen Läsion. Zweifelsohne gab es keine andere Bedingung für das Eindringen des Antibiotikums in den Herd, dessen Sterilisierung zu gleicher Zeit dadurch gesichert wurde. Die Sepsis war wirklich geheilt. Die pulmonäre Komplikation konnte sich von nun an wie eine lokalisierte Affektion entwickeln. Bronchiale Aspiration, endotrachiale Instillationen des Antibiotikums, transparietale Punktion des größten Lungenabszesses waren erfolgreich und nach 3 Monaten kam die Patientin in das Stadium der Rekonvaleszenz. Die einzige Zyste, die noch bestand, nahm langsam an Größe ab; acht Monate nach der Erkrankung konnte man nur mit Mühe in einem Lungenfeld eine ganz kleine Restzyste wahrnehmen. Sollte man die vermuteten Wirkungen des Cortisons auf die thrombosierenden Schädigungen einer infektiösen Phlebitis nicht der anti-entzündlichen Aktivität des ACTH und der Nebennierenrindenhormone zuschreiben?

Zahlreich sind die Erfahrungen, die die hemmende Wirkung des Cortisons sowohl auf die primären Entzündungsprozesse als auch auf die sekundären Erscheinungen der Entzündung gezeigt haben: Bildung von Granulationsgewebe, Abkapselung,

Bindegewebsreaktion. Ebenso wie sich das kortikale Hormon im Experiment fähiger zeigen kann, den Bindegewebsreaktionen vorzubeugen, als die bereits bestehenden fibrösen Schädigungen zu vermindern, ist es wahrscheinlich, daß dieses Mittel eine Wirkung auf eine peri- oder endovenöse Reaktion im Laufe der Organisation haben kann.

So ist der physio-pathologische Mechanismus, dem die therapeutische Wirkung bei unserer Patientin zu gehorchen schien.

Was lehren uns im Hinblick auf unsere Beobachtung die bis heute veröffentlichten Arbeiten über die Kombination des Cortisons mit einem Antibiotikum bei bakteriellen Infektionen?

Noch kein Jahr war seit der Entdeckung und den ersten Versuchen mit Cortison vergangen, als schon auf Grund einiger klinischer Beobachtungen die Cortisontherapie angeschuldigt wurde, die Entwicklung infektiöser Komplikationen zu fördern. Eine gewisse Anzahl von Laboratoriumsexperimenten zeigten ihrerseits einen proinfektiösen Einfluß des kortikalen Hormones.

Ohne die Anwendung des neuen Medikamentes einzuschränken, empfahl die Furcht vor diesen infektiösen Komplikationen eine gewisse Vorsicht und führte zu einer Empfehlung der prophylaktisch angewandten Antibiotika im Laufe verlängerter Cortisonkuren.

Nachdem man einige Applikationen von Cortison bei Pneumokokkenpneumonien und Viruspneumonien *(Finland, Kass und Ingbar)*, Streptokokkenanginen *(Jahn und Mitarbeiter)*, versucht hatte, kombinierten *Smadel, Ley und Dirks* seit 1951 das Cortison mit dem Chloramphenicol bei der Typhusbehandlung: das Resultat war beachtlich. Seinerseits nahm auch die Brucellosebehandlung den Vorteil dieser doppelten Medikation wahr *(Spink und Hall, Durand und Renoux)*. Schließlich wurde der erste Fall der Heilung einer Staphylokokkensepsis unter dem Einfluß der kombinierten Behandlung Cortison—Antibiotikum von *Th. Bertrand-Fontaine, Schneider und Lubetzki* berichtet.

Seitdem sind viele Beobachtungen über die äußerst günstige Verbindung von Cortison mit der Antibiotikatherapie veröffentlicht worden.

Diese Verbindung wurde mit Erfolg bei den folgenden Infektionen angewandt: Typhus, Maltafieber, Meningokokkeninfektion und besonders Purpura fulminans *(Waterhouse-Friderichsen*-Syndrom) Staphylokokkensepsis, Streptokokken- und Pneumokokkeninfektionen, Endokarditiden mit negativen Blutkulturen, eitrige Meningitis, Peritonitis durch Perforation abdomineller Organe. (Man findet eine sehr komplette Allgemeinübersicht über diese Fälle in einem kürzlichen Bericht von *Th. Bertrand-Fontaine* [1956]); die deutschen Fälle sind von *Heilmeyer* und von *Gross und Tilling* berichtet worden.

Wenn man nacheinander die verschiedenen Beobachtungen durchsieht, kommt man zu dem Schluß, daß jeder von den Autoren von verschiedenen Voraussetzungen ausgegangen ist. Sie haben sich des Cortisons bedient: sowohl als Substitutionstherapie des fehlenden Nebenrindenhormons (wie *Friderichsen* selbst im Fall der Purpura fulminans dachte), als auch um die toxischen Erscheinungen zu bekämpfen, sowohl um seine antientzündliche oder antiallergische Wirkung auszunutzen als auch mit der Absicht, die Antibiotika wirksamer einsetzen zu können.

Ich betone, daß die physio-pathologische Auslegung der in der Praxis beobachteten Fälle ein Problem aufwirft, das heute noch nicht im entferntesten gelöst ist.

Auf Grund dieser Ungewißheit haben wir die Pflicht, eine sehr vorsichtige Haltung einzunehmen. Das Cortison dürfte, nach meiner Meinung, in der Behandlung der Infektionskrankheiten, verbunden mit Antibiotika, nur in einer kleinen Zahl von Fällen verordnet werden. Hier folgen die Fälle, von denen ich denke, daß diese Kombination vernünftigerweise verordnet werden kann:

1. Wenn die Zeichen einer Intoxikation vorherrschen und besonders, wenn das toxische Syndrom auf der Freisetzung von Endotoxinen zu beruhen scheint (wie dies beim Typhus, Paratyphus, den Brucellosen und den Meningokokkeninfektionen der Fall ist). Die Toxikose der Säuglinge hat daraus einen großen Vorteil gezogen.

Man könnte sagen, diese Indikationen wären beim Chlorpromazin bereits gezeigt worden.

Gibt es Gründe, dieses oder das Cortison vorzuziehen? *Chedid und Boyer* haben kürzlich experimentell eine vergleichende Untersuchung beider Mittel angestellt. Sie konnten zeigen, daß beide eine relativ gleiche antiendotoxische Wirkung ausüben, aber daß das Chlorpromazin nur dann wirksam ist, wenn es einem Tier mindestens 30 Minuten vor der Injektion der tödlichen Antigendosis eingespritzt wird. Das Cortison wirkt auch noch, wenn die Injektion gleichzeitig ist. Dagegen hat das Cortison bei einer längeren Behandlung das Risiko, die Resistenz des Tieres zu vermindern, während das Chlorpromazin in diesem Fall ohne proinfektiösem Effekt ist. Dies sind Überlegungen, an die man sich in der Praxis erinnern sollte.

2. Wenn die Ausbreitung und der Entzündungscharakter einer lokalisierten Infektion in sich selbst eine Gefahr bedeuten, wie es in gewissen Fällen von Meningitis, Pleuritis, Peritonitis vorkommt, oder wenn die Entzündung in dem befallenen Organ unheilbare Zerstörungsschädigungen hervorrufen kann, wie zum Beispiel im Fall einer Orchitis oder einer Iritis.

Einige Komplikationen allergischer Natur, wie sie bei bakteriellen Infektionen vorkommen, können ebenfalls durch Cortison geheilt werden, wie zum Beispiel Polyarthritis und Enzephalitis. Vor kurzem haben wir eine sehr rasche Heilung eines Ikterus durch Hepatitis während einer schweren Bauchfellentzündung salpingitischen Ursprungs durch die Doppelmedikation, Cortison und Antibiotika feststellen können.

3. Schließlich im Fall einer Resistenz des bakteriellen Erregers gegen die Antibiotikatherapie, unter der Bedingung, daß der klinische Mißerfolg nicht einer Antibiotikaresistenz des Erregers zuzuschreiben ist, sondern im Gegenteil, mit der In-vitro-Empfindlichkeit des Keimes gegenüber dem benutzten Antibiotikum kontrastiert. In solchem Fall muß an einen septischen Herd gedacht werden, der dank seiner entzündungsartigen Struktur nicht mit dem Antibiotikum in Berührung treten kann. Cortison hat vielleicht die Möglichkeit das Mikrobennest zu zersplittern, so daß es dem antiinfektiösen Mittel zugänglich wird.

Unsere weiter oben erwähnte Krankengeschichte, wo eine Entladung von Embolien in den kleinen Kreislauf als Folge einer Cortisontherapie zusammen mit Sterilisierung des Infektionsherdes beobachtet wurde, beweist die Tatsache einer solchen Zerstörung. Wie gewünscht, wurde die Sepsis geheilt, aber die Lungenembolien bedeuteten eben trotzdem eine korrelative Komplikation. Durch die Antibiotika wurde die Weiterentwicklung dieser metastatischen Verletzungen begrenzt und schließlich vernarbt. Aber welche Schwere hätte diese Komplikation erreicht ohne die Zugabe eines bakteriziden Mittels! Ein solches Beispiel genügt, um bei der Cortisontherapie der Sepsis die Zugabe einer energischen und ausreichenden Antibiotikatherapie **obligatorisch** anzuordnen.

Die **Wahl des Antibiotikums** ist außerordentlich wichtig. In allen Fällen, wo der Erreger durch Kultur isoliert wird, muß im Laboratorium nicht nur der bakteriostatische Effekt, sondern auch die bakterizide Aktivität jedes der in Frage kommenden Antibiotika geprüft werden. Wie die Versuche von *Jawetz* gezeigt haben, wählt man das Antibiotikum (oder die Kombination mehrerer Antibiotika), mit der stärksten bakteriziden Wirkung. Wenn kein bakterizides Antibiotikum gefunden werden kann, so

nimmt man das Antibiotikum, welches den intensivsten bakteriostatischen Effekt ausübt. Wenn der Erreger keinem Antibiotikum gegenüber reagiert, so ist es besser auf die Cortisontherapie zu verzichten *(Jawetz)*. Was die Art und Weise der Cortisonmedikation betrifft, so bin ich der Meinung, das Prinzip der kurzen Behandlungen anzuwenden: 200 mg während der ersten zwei Tage, 150 mg am dritten, 100 und dann 50 mg während der folgenden Tage. Keinesfalls darf die Behandlung länger als eine Woche dauern.

Die zwei folgenden ergänzenden Vorsichtsmaßregeln müssen immer getroffen werden:

a) ACTH-Infusion am letzten Tag der Behandlung;
b) Weiterführung der Antibiotikatherapie während mindestens einer Woche nach Ende der Hormonmedikation, selbst bei scheinbar vollkommen geheilten Fällen.

Die vorausgehenden Ausführungen genügen lange nicht, um das Thema dieses Vortrages zu erschöpfen.

So wäre zum Beispiel noch viel zu sagen über die helfende Rolle der *Chirurgie* sowohl bei der Behandlung des primären Herdes der Sepsis als auch bei derjenigen der Metastasen; aber die Debatte dieses Problems und besonders was die Notwendigkeit der Venenabbindungen anbetrifft, würde uns zu weit führen.

Selbstverständlich können allgemeine **unspezifische Medikationen** ebenfalls eine Antibiotikatherapie unterstützen und ganz besonders die Bluttransfusion, die so oft während des Verlaufs oder beim Abklingen bakterieller Infektionen benützt wird, und zwar entweder zur Bekämpfung eines hämorrhagischen Syndroms oder zum Ausgleich eines Blutverlustes, zur Bekämpfung einer hämolytischen Anämie oder auch zur Behandlung des „chronischen Schockzustandes", wie man ihn zuweilen bei Sepsis feststellen kann. In manchen Fällen erhält man gute Resultate durch Anwendung isolierter Blutteile, wie Suspensionen von roten Blutkörperchen oder Blättchen, oder auch getrocknetes Plasma, welches für Hyposerinämie, die man ziemlich häufig bei längeren Infektionen vortrifft, besonders empfohlen ist.

Auf gleiche Weise kann die **Hormontherapie,** abgesehen von Cortison, zur Ergänzung der Therapie schwerer Infektionen angewandt werden.

Das Nebennierenmarkhormon scheint, abgesehen von seinen Gefäßeffekten, die Aktivität der Antibiotika zu begünstigen. Das ergibt sich aus den Versuchen von *Gaetani und Farino* sowie aus den klinischen Beobachtungen von *Griffin und Daeschner,* welche erfolgreich schwere Fälle von Meningokokkensepsis durch Kombination von Sulfonamiden, Cortison und andauernder Infusion von Nor-Adrenalin behandelten.

Zugabe von Desoxycorticosteron, zu empfehlen bei sicherer oder vermuteter Nebenniereninsuffizienz, unterstützt ebenfalls die Widerstandskraft des Organismus. *Chedid und Boyer* haben experimentell gezeigt, daß dieses Hormon in Verbindung mit Cortison den proinfektiösen Effekt, den letzteres unter manchen Umständen ausübt, neutralisiert: demnach sei die Kombination dieser beiden Hormone zur Behandlung einiger Infektionen zu empfehlen.

Das somatotrope Hormon der Hypophyse, dessen antiinfektiöse Aktivität im Laboratorium untersucht wurde, ist in der Praxis noch nicht zu diesem Zweck angewandt worden.

Schließlich spielt auch die **Ernährung** des Patienten eine Rolle, auf welche neuere Arbeiten besonders hinweisen. Tatsächlich haben ältere Autoren diese schon lange erkannt. Um sich davon zu überzeugen, genügt es, was *Graves* schon vor mehr als hundert Jahren über Ernährung bei Fleckfieber oder *Trousseau* beim Darmtyphus schrieb, zu lesen.

Es ist jedenfalls sicher, daß eine Infektion — und besonders wenn sie länger andauert — am Organismus erhöhte Energiebedürfnisse erzeugt, welche durch geeignete Zugaben ausgeglichen werden müssen. Was die Quantität dieser Zugaben betrifft, so sind die ergänzenden Kalorien nach dem Fieber, der muskulären Hyperaktivität und des Zustandes der Gewebezerstörungen zu richten. Betreffs Qualität gebe man hauptsächlich Gluzide und Protide, denn die Bedürfnisse an letzteren steigen, besonders während der Rekonvaleszenzphase akuter Infektionen (anabolische Phase) und auch bei mit Cortison behandelten Patienten.

Lipide spielen hier eine weniger wichtige Rolle, obwohl sie den Vorteil haben, große Kaloriezufuhr unter kleinem Volumen zu ermöglichen.

Das sind also die verschiedenen Hilfsmittel der Antibiotikatherapie bei Behandlung bakterieller Erkrankungen.

Wie wir es gezeigt haben, besitzen einige von ihnen eine unleugbare Wirksamkeit und haben es in manchen Fällen ermöglicht, Lagen, die verzweifelt erschienen, zu retten.

Trotzdem ist es absolut nötig, die eventuelle Beigabe solcher Mittel gut abzuwägen und sie niemals anzuwenden, wenn nicht eine unbedingte Notwendigkeit besteht. Ebenfalls vermeide man, eine Kombination mehrerer dieser Mittel unbedacht aufzuschreiben.

Im Jahre 1952 schrieb *Bingold* in seinem bemerkenswerten Handbuch-Kapitel über septische Erkrankungen: „Wenn man die Polypragmasie betrachtet, die heutzutage mit den verschiedensten, keineswegs indifferenten Mitteln durchgeführt wird, so muß man sich nur oft wundern, wie widerstandsfähig sich die Natur des Menschen auch gegenüber Schädigungen verhält . . . Nil nocere steht natürlich im Vordergrund jeder Aktion, die peroral, durch Injektion intra-, subkutan, intravenös oder sonstwie operativ, vorbeugend oder therapeutisch unternommen wird."

Wenige Jahre früher schrieb *Lemierre:* „Gegenüber einer septischen Krankheit mit hohem Fieber oder von langer Dauer ist es nötig, jeden therapeutischen Eingriff, der ein unnötiges Risiko mit sich zieht, oder für den Patienten eine weitere Störung bedeutet, abzulehnen . . . Die physische und moralische Ruhe des Kranken ist die erste Bedingung seiner Heilung."

Der Wert der unvergleichlichen Waffen, welche die moderne Therapie uns zur Verfügung stellt, wird nicht unterschätzt, wenn wir an diese weisen Ratschläge von zwei Meistern der infektiösen Pathologie zum Schluß erinnern.

Schrifttum: Adler, H. u. Singer, E.: Septische Infektionen und Sepsistherapie. Med. Klin., 21 (1925), S. 429. — Benhamou, E., Destaing, F. et Sorrel, A.: Les renforts de l'antibiothérapie. Rapport pres. an XXXe. Congres Fr. de Med., Alger (1955), S. 353. — Bertrand, L.: Le traitement actuel de la brucellose humaine. La Rev. du Prat., 5 (1955), S. 253. — Bertrand Fontaine et Schneider, J.: La place de l'ACTH et de la Cortisone dans le traitement des maladies infectieuses. Therapie, 11 (1956), S. 474. — Bingold, K.: Die septischen Erkrankungen. Handb. der inneren Medizin, T. I. Springer, Berlin (1952). — Borgström, S., Muren, A. et Erici, I.: Effect of heparin and penicillin in combination on local septic foci. A study based on animal experiments. Acta chir. scandinav., 108 (1954), S. 114. — Chedid, L. et Boyer, F.: Surrenales et infection. Ann. Inst. Pasteur, 83 (1952), S. 213; Action antitoxique de l'association de la desoxycorticosterone a la cortisone. C. R. Soc. Biol., 146 (1952), S. 1677; Etude comparative du pouvoir antitoxique de la cortisone et de la chlorpromazine. Ann. Inst. Pasteur, 88 (1955), S. 336. — Dausset, J. et Legrain, M.: Etude statistique et comparative du traitement des nephrites aigues anuriques par les exsanguino-transfusions et la dialyse peritoneale. In: Traitement des Nephrites aigues anuriques par les methodes d'Epuration Extra-renales. Paris, Masson (1952). — Fischer, A. M., Wagner, H. N. et Ross, R. S.: Staphylococcal endocarditis. Some clinical and therapeutic observations on 38 cases. Arch. Int. Med., Chicago, 95 (1955), S. 427. — De Gaetani, G. F. et Ferina, F.: Associazione adrenalina-penicillina nella setticemia stafilococcia sperimentale. Minerva Med., 43 (1955), S. 1049. — Griffin, J. W. et Daeschner: Meningococcal infections: with particular reference to fulminating meningococcemia (Waterhouse-Friedrichsen-syndrom) treated with cortisone and nor-epinephrine. J. Pediatr., 45 (1954), S. 264. — Gros, G et Tillig, W.: Dtsch. med. Wschr. (1955), 6, S. 223. — Heilmeyer, L.: Klinische Beobachtungen zur Infektionsbeeinflussung durch ACTH und Cortison bei Streptokokkenkrankheiten, Typhus abdominalis, Tuberkulose und Hepatitis epidemica. Münch. med. Wschr., 96 (1954), S. 460. — Höring, F. O.: Beiträge zur Theorie der Schlaf- und Winterschlaftherapie von Infektionskrankheiten. Dtsch. med. Wschr., 79 (1954), S. 987; Sepsis. in: Klinik der Gegenwart. (1955), S. 115. — Iglesias y Betancourt, P.: Les bacteriemies et septicémies consecutives aux chocs médicamenteux. Th. Paris (1938). — Jawetz, E.: Effects of cortisone on therapeutic efficacy of antibiotics in experimental infections. Arch. Int. Med., Chicago, 93 (1954), S. 850. — Kass, E. H. et Finland, M.: Adrenocortical hormones and the management of infection. Ann. Rev. Med., 8 (1957), S. 1. — Laborit, H. et Huguenard, P.: Pratique de l'hibernothérapie en chirurgie et en médecine. Masson Paris (1954). — Laporte, A.: Prevention et traitement général des staphylococcies. Assises Med., 58 (1955), S. 989. — Laporte, A., Fritel, D., Ricordeau, G. et Betourne, C.: Le problème des rechutes dans les fièvres typhoides et parathyphoides traitées par la chloromycétine. Presse méd., 58 (1950), S. 989. — Lemierre, A.: Quelques vérités premières (ou sol-disant telles) sur les maladies infectieuses. Masson, Paris (1939). — Nagler, F. P. O.: Treatment of experimental

gas gangrene due to Clostridium welchii with pencillin and antitoxin. Brit. J. Exper. Path., 26 (1945), S. 57. — Nicolle, M.: Les antigènes et les anticorps. Paris, Masson (1920). — Prevot, A. R.: Biologie des maladies dues aux anaerobies. Flammarion, Paris (1955). — Rabinovitch, J. et Pines, B.: Effect of heparin and penicillin on experimentally produced thrombophlebitis. Arch. Surg., 58 (1949). S. 163. — Reilly, J. et Grislain, J. R.: Le mécanisme pathologique des phlébites infectieuses et la genèse des septicémies. Ann. Med., 48 (1947), S. 13. — Reilly, J.: L'etat septicémique. In: Les acquisitions médicales recentes. Flammarion, Paris (1950). — Reilly, J., Tournier, P. et Bastin, R.: Les réactions allergiques au cours des pasteurelloses humaines, leur mise en évidence, leurs manifestations, leur intérêt diagnostique et thérapeutique. Ann. Med., 53 (1952), S. 113. — Reilly, J. et Tournier, P.: L'irritation neuro-végétative expérimentate et ses rapports avec la physio-pathologie des syndromes malins. Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. de Paris, 70 (1954), S. 465. — Reilly, J., Compagnon, A., Tournier, P. et Du Buit, H.: La prévention et le traitement des accidents observés chez des typhiques après administration de chloromycetine. Etude expérimentale et déductions thérapeutiques. Ann. Med., 55 (1954), S. 5. — Reiter, H.: Der heutige Stand der Lehre von der Vakzination. Dtsch. med. Wschr., 47 (1921), S. 333. — Richet, G. et Antoine, B.: Traitement d'urgence des accidents hémolytiques du postabortum. Sem. Hôp., 33 (1957), S. 2550. — Richet, G., Crosnier, J. et Masson, M.: Traitement de l'insuffisance renale par le rein artificiel (apropos de 50 cas). Bull Mem. Soc. Med. Hôp. de Paris, 71 (1955), S. 848. — Rivalier, E., Pham, H. C. et Decourt, P. H.: Les infections de sortie — essai d'interprétation pathogènique. Rey. Immunol., 3 (1937), S. 219. — Ruju, P.: Ibernazione con ipotermia in alcune forma settiche gravissima. Riforma Medica, 22 (1954), S. 610. — Sandblom, Ph., Ekström, G. et Quist, O.: On the treatment of local pyogenic infections with anticoagulant (Heparin). Acta chir. scand., 96 (1948). S. 323. — Speransky, A. D.: A basis for the theory of medicine. New York. Intern. Publ. (1943). — Teissier, P., Reilly, J. et Rivalier, E.: Le mode d'action de la vaccinotherapie spécifique. Essai d'interprétation. Ann. Med., 25 (1929), S. 97, 191, 222. — Thuerer, G. R. et Angevine, D. M.: Influence of Dicumarol on streptococcic infection in rabits. Arch. Path., 48 (1949), S. 274. — Widal, F., Abrami, P. et Brissaud, E.: Considérations générales sur la protéinothérapie et le traitement par le choc colloidoclasique. Presse méd. 5. mars (1921). — Worms, R.: Les septicémies d'origine utérine. Sem. Hôp. Paris, 27 (1951), S. 3040; Les médications de choc dans le traitement des septicémies. Rev. Med., 37 (1956), S. 171. — Worms, R., Mery, J. P. et Hummel, J.: Remarquables effets de la cortisone associée à l'antibiothérapie dans un cas de septicémie puerpérale colibacillaire. Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. de Paris, 71 (1955), S. 1194. — Worms, R.: Les indications de la cortisone dans le traitement des septicémies. Presse méd., 64 (1956), S. 885. — Worms, R. et Tscherdakow, P.: Les médications associées à l'antibiothérapie dans le traitement des septicémies. Rev. Prat., 6 (1956), S. 1277.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. R. Worms, 10, Rue du Conseiller Collignon, Paris XVIe.

DK 616.94 - 085

Aus der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. *A. Herrmann*)

Experimentelle und klinische Erfahrungen mit zytostatischen Mitteln bei bösartigen Geschwülsten, insbesondere Sarkomen*)

von A. HERRMANN

Zusammenfassung: Angesichts der Tatsache, daß sich die europäische Presse in übertriebener Weise über die Wirksamkeit des E 39 äußerte, erschien es mir richtig, vor dem internationalen Forum in Washington anläßlich des internationalen Kongresses zu diesem Thema kritisch Stellung zu nehmen. Die Ergebnisse mit der E-39-Behandlung sind noch bescheiden und dürftig. Sie sind aber imstande, uns Wege für die Therapie aufzuzeigen, die vielleicht eines Tages von Erfolg gekrönt sein werden.
Die intratumorale Behandlung erscheint die aussichtsreichste Form der Therapie zu sein, da es nur bei dieser Behandlung gelingt, die notwendigen hohen Konzentrationen an den Tumor heranzubringen. In den ersten 3 bis 4 Tagen müssen alle 8 Stunden Injektionen in den Tumor vorgenommen werden, um die Mitosenbildung nach Möglichkeit zu unterbinden und das Wachstum zu unterbrechen.

Summary: The European press raised unwarranted hopes as to the efficaciousness of E 39, therefore, the author considered it nesessary to voice his critisism of this preparation at the International Congress in Washington. The results obtained with E 39 are as yet scarce and poor. However, they show us the paths which this therapy will follow, and which one day may be crowned with success.
The intratumoural therapy seems to be the most hopeful, as only with this kind of therapy is it possible to bring the necessary high concentrations into contact with the tumour. The injections have to be given at 8 hourly intervals over a period of from 3 to 4 days in order to inhibit the formation of mitoses and to interrupt the tumour growth.

Résumé: En raison du fait que la presse européenne s'est prononcée d'une façon exagérée sur l'efficacité du E 39, l'auteur a estimé équitable de prendre critiquement position à ce sujet devant le forum international à Washington à l'occasion du Congrès international. Les résultats acquis par le traitement au E 39 sont encore modestes et médiocres. Néanmoins, ils sont en mesure de nous indiquer des voies pour la thérapeutique qui, un jour, seront peut-être couronnées de succès.
Le traitement intratumoral semble être la forme thérapeutique, sur laquelle sont fondées les meilleures espérances, étant donné que seulement cette thérapeutique est à même d'amener à la tumeur les hautes concentrations requises. Au cours des 3 à 4 premiers jours, il convient de pratiquer toutes les 8 heures des injections dans la tumeur, afin d'empêcher autant que possible la formation de mitoses et d'interrompre la croissance.

Gewiß können wir heute einen großen Teil der Kranken mit bösartigen Tumoren — soweit sie unser Fachgebiet betreffen — durch Operation oder Bestrahlung heilen. Leider aber nur einen Teil. Es bleibt immer noch eine große Anzahl von Tumoren übrig, die trotz Operation, trotz Bestrahlung oder Nachbestrahlung, also trotz kombinierter Behandlung rezidivieren oder metastasieren, und denen wir völlig machtlos gegenüberstehen.

Nach den glanzvollen Leistungen und Erfolgen der Chemotherapie bei allen entzündlichen und infektiösen Erkrankungen ist man seit geraumer Zeit der Ansicht, daß die medikamentöse Behandlung bösartiger Tumoren nicht aussichtslos sein dürfte. Das ganz besonders seit den grundlegenden Feststellungen *Otto Warburgs*, daß Tumorzellen einen anderen Stoffwechsel haben als normale Zellen, Untersuchungen übrigens, die durch die Arbeiten von *L. Jühling, H. Holzer und Pütter* eine wesentliche Stütze erhalten haben. Wenn es gelingt, die Tumorzellen durch chemotherapeutische Mittel in ihrem pathologischen Haushalt wieder ins Gleichgewicht zu bringen, dürfte eines Tages die **Chemotherapie** auch bei den Tumoren ihre größten Triumphe feiern. In Deutschland verdanken wir wertvolle experimentelle Untersuchungen den Forschungsstätten der Farbwerke Hoechst und Leverkusen. Insbesondere ist es immer wieder *G. Domagk* gewesen, der uns Klinikern die histologischen Veränderungen an experimentellen Tumoren unter Wirkung der zytostatischen Mittel eindrucksvoll vor Augen führte. Auf Grund dieser experimentellen Feststellungen ist es heute möglich, zumindest im Tier-

*) Herrn Professor Dr. Hofer, Graz, zum 70. Geburtstag. Nach einem Vortrag, gehalten auf dem 6. internat. Kongreß für Otolaryngologie 1957 in Washington.

experiment, einen Teil der erzeugten Tumoren zur Rückbildung zu bringen.

Nach Mitteilung von *Chr. Hackmann* wissen wir, daß sich nach langen Versuchsreihen erst im Jahre 1943 das erste Präparat finden ließ, das mit Regelmäßigkeit Wachstumshemmungen im Tierexperiment zeigte.

Hier in Amerika wurden besonders die Stickstoffloste in ihrer Wirkung erprobt. Trotz ihrer klinischen Mängel bedeuteten sie einen beachtlichen wissenschaftlichen Fortschritt, denn sie erbrachten den Beweis und verstärkten in uns den Glauben, daß eine gewisse Beeinflussung des bösartigen Wachstums einer Geschwulst grundsätzlich möglich ist. An meiner Klinik haben wir schon vor 8 Jahren vereinzelte Fälle beobachtet, die dieses bestätigen konnten. Leider aber schädigen die Zytostatika auch die normalen Proliferationsgewebe, ganz besonders den hämopoetischen Apparat, die Keimdrüsen und anderes mehr. Schädigungen also, die uns in kleinerem Ausmaß auch bei der Strahlenbehandlung bekannt geworden sind. Die hohe Toxizität der Stickstoffloste verhinderte jedoch den allgemeinen Gebrauch, die Erfolgschancen waren zu gering. Heute sind die Loste fast allgemein verlassen.

Die Idee, irgendwie die Größenzunahme der Geschwulst zu unterbinden, hat zur Voraussetzung, Mittel zu finden und zu benutzen, die die Zellvermehrung im malignen Tumor stoppen, also **Wachstumsstillstand erreichen.** Es gilt also praktisch, die mitotische Vermehrung der rasch wachsenden Tumorzellen in ihrer beängstigenden Tendenz zu hemmen, nach Möglichkeit ganz aufzuheben oder so zu stören, daß sie funktionsuntüchtig werden, also zur Mitose nicht mehr fähig sind.

Haben wir das erreicht, so wäre das Tumorproblem in etwa gelöst. Ein kleiner, nicht wachsender, nicht metastasierender Tumor würde das Leben des Menschen kaum bedrohen.

Auf Grund von gutfundierten experimentellen Untersuchungen von *Domagk und anderen* ist erwiesen, daß es beim Tier gelingt, die verschiedensten Tumoren zum Verschwinden zu bringen. Wie verhält es sich damit beim Menschen, also am Krankenbett in unseren Kliniken?

Eine ganze Reihe von zytostatischen Mitteln sind durchgetestet worden.

Ich möchte heute nur auf 2 Mittel eingehen, das Thiotepa aus der Äthyleniminreihe, und das E 39 aus der Äthylenimin-Chinon-Reihe.

Nachdem im Tierexperiment eine gewisse Wirkung festgestellt und erwiesen war, haben wir diesen beiden Stoffen in meiner Klinik besondere Aufmerksamkeit geschenkt und sie bei bösartigen Tumoren, sowohl bei den Karzinomen, als auch bei Sarkomen verwendet. An dieser Stelle möchte ich nur über die Wirkung bei Sarkomen berichten, weil sie eindeutiger, ja überzeugender ist als bei Karzinomen. Auch über das **Thiotepa** [1]) möchte ich mich kurz fassen. Nachdem wir einige Monate dieses Mittel mit dem E 39 vergleichen konnten, haben wir die Thiotepabehandlung zu Gunsten des **E 39** aufgegeben. Auch in Amerika hat man das gleiche getan.

Aber glauben Sie bitte nicht, daß wir von der E 39-Behandlung begeistert sind. Im Gegenteil, sie ist zunächst noch völlig deprimierend. Nur ab und zu treten Lichtblicke in Gestalt von Tumorrückbildungen auf, oft nur zeitlich begrenzt, die uns aber an die zytostatische Wirkung des E 39 glauben lassen, zumal es sich meist um Fälle handelt, die operiert und zu wiederholten Malen bestrahlt worden sind, und nun erneut rezidivieren, also um völlig hoffnungslose Fälle.

Als **Beispiel** unseren ersten, mit E 39 behandelten Fall: Ein Mann mit einem Retothelsarkom von der Tonsille ausgehend, in den Gaumen in Apfelgröße durchgewachsen, mit multiplen, hühnereigroßen Metastasen in den Halslymphknoten und allgemeiner Sarkomatose, vielfach bestrahlt, auf 96 Pfund abgemagert, erhielt an 3 Tagen E 39 intratumoral (10 mg) und intravenös (35 mg) eine Gesamtdosis von nur 45 mg. Nach 4 Tagen sind die Metastasen und der Primärtumor um mindestens Dreiviertel zurückgegangen. Es trat aber bei dem hochgradig abgemagerten Patienten eine schwere Eiweißintoxikation auf. Eine gewaltige Leberschwellung war die Folge. An einer zusätzlichen hypostatischen Pneumonie und dieser schweren Intoxikation starb der Patient in wenigen Tagen. Die Wirkung des Mittels war hier zu gewaltig trotz der verhältnismäßig sehr geringen Dosis.

Die morphologischen Veränderungen am Primärtumor und an den Lymphknoten waren überzeugend, sie waren aber sehr schnell aufgetreten und daher zu toxisch, so daß das große Entgiftungsorgan des Organismus, die Leber, nicht damit fertig wurde.

Der Pathologe konnte uns folgende Zusammenfassung der histologischen Veränderungen geben:

„Typischer, mesenchymaler maligner Tumor, der sich nicht ganz sicher klassifizieren läßt. Es ist weder ein Retothelsarkom, noch ist die Annahme, daß es sich um eine sarkomatös entartete Lymphogranulomatose handelt, ganz sicher zu beweisen. Das atypische Aussehen des Tumors kann aber auch wegen der zahlreichen Riesenzellen durch die Behandlung bedingt sein" (Abb. 1)*). Auffallend und interessant ist besonders die Riesenzelle, in der man noch mitotische Zellen erkennen kann. Diese Riesenzellen waren vor der E-39-Behandlung in den Probeexzisionen nicht vorhanden. Sie sind von *Domagk und anderen* als Folge der zytostatischen Behandlung als sicher erkannt, beschrieben und von uns auch öfters gesehen worden, so auch in diesem Falle.

In anderen Fällen, die wiederholt bestrahlt waren, sahen wir bei allgemeinen Sarkomatosen auffallende Rückbildungen der Tumoren einschließlich ihrer Metastasen. Um sicher zu gehen, exstirpierten wir in einem weiteren Falle aus den Achselhöhlen Lymphknoten, die einwandfreies Sarkom ergaben. Abb. 2 zeigt uns ein Lymphosarkom, das sich aus großen, runden Zellen aufbaut, die eine mäßig starke Polymorphie aufweisen und überall reichlich Mitosen enthalten. Nach einer Behandlung mit E 39 mit einer Gesamtdosis von ca. 800 mg i.v., exstirpierten wir die nun völlig zurückgebildeten restlichen Lymphknoten bzw. ihr Narben- und Fettgewebe, das keinerlei Anhalt mehr für einen Tumor ergab.

Abb. 3. Hier gelang in allen Schnitten kein Tumornachweis mehr. Lediglich unspezifischer Sinuskatarrh mit weitem Lymphsinus. Auffallend ist die Vermehrung des Retikulums und die Fibrose. Die Lymphdrüsenstruktur ist teilweise noch gut erhalten.

Da die Behandlung wegen einer schweren Schädigung des hämatopoetischen Apparates unterbrochen werden mußte, traten nach 3 Monaten in beiden Axillen die verschwundenen Lymphknoten erneut in Erscheinung. Exstirpiert, ergab die histologische Untersuchung das einst geschwundene Lymphosarkom.

Die Abb. 4 zeigt uns wieder das Lymphosarkom, das sich aus großen, runden polymorphen Zellen aufbaut. Im lymphatischen Parenchym finden sich auch kollagenfaserige Bindegewebszüge mit feiner Faserbildung. Der Tumor ist im Vergleich zum ersten Präparat nicht so zellreich. Noch einmal ließ sich das Schicksal der Patientin durch E 39 wenden. Auch diesmal nochmalige Rückbildung des Tumors, aber Neubildung von großen Drüsenmetastasen im Bauch und Auftreten von Agranulozytose. Immerhin bestätigt dieser Fall, daß es mit E 39 gelingt, die Tumorrückbildung des Sarkoms temporär noch zu erreichen, auch wenn sich die Röntgentherapie vollkommen erschöpft hat, eine Erfahrung, die auch von *Wolff und Gerlach* bestätigt werden konnte.

Die Erfolge bei solchen hoffnungslosen Fällen bestärken in uns den Glauben an die Wirksamkeit dieses Mittels. Sie sind zwar bescheiden, aber immerhin sichtbar und histologisch erwiesen. Sie lassen sich darum nicht leugnen.

Wenn von G. *Domagk* immer wieder betont wird, man möge angesichts der Schwere der zu beobachtenden Nebenwirkungen zunächst nur aussichtslose Fälle mit E 39 behandeln, so reizt es naturgemäß uns Kliniker, das Mittel auch bei **beginnenden Tumoren** zu erproben. Das können wir ja besonders in den Fällen verantworten, wenn der Tumor gut sicht- und tastbar, und daher ohne weiteres in seiner Tendenz und Progredienz zu beurteilen ist, so bei Tumoren der Mundhöhle, des Rachens und der Zunge. Hier haben wir nach vor-

[1]) Untersuchungen über den Abfall des Mitoseindex haben gezeigt, daß das Bayer E 39 mit einer 3fachen Thiotepakonzentration zu vergleichen ist. Es stellte sich auch bei der klinischen Prüfung heraus, daß das an sich leichter injizierbare Thiotepa toxischer in seiner Wirkung ist als E 39. Alle Schädigungen des hämatopoetischen Apparates treten viel schneller und noch intensiver auf, als das bei dem an sich auch stark toxischen E 39 der Fall ist.

*) Abbildungen siehe Seite 1243

heriger Probeexzision, und nach Sicherung der Diagnose durch den Pathologen die Geschwulst intratumoral mit E 39 behandelt mit dem Ziel, das Tumorwachstum zu vernichten, um dann nach einiger Zeit die ganze Gegend in toto exstirpieren und histologisch zu durchmustern, ob noch irgendwo Nester von Tumorzellen zu finden wären.

So haben wir bei einer jungen Frau mit einem Retothelsarkom der unteren Hälfte einer Tonsille im Anschluß an die Probeexzision die Mandel wie bei einer Tonsillektomie mit E 39 umspritzt und die Tonsille selbst infiltriert. Insgesamt wurden nur 40 mg intratumoral gespritzt. Nach etwa 10 Tagen wurde die Tonsille exstirpiert, wobei dann das Wundbett ebenfalls mit E 39 infiltriert wurde. Die Untersuchung und Durchmusterung der Tonsille ergab nur an einer einzigen Stelle mehr Wucherungen nach Art eines Retothelsarkoms. Probeexzisionen aus dem Wundbett von 12 verschiedenen Stellen entnommen, zeigten keinen Anhalt für einen Tumor. Nach etwa 14 Tagen aber traten Lymphknotenschwellungen im regionären Abflußgebiet auf, die auf Antibiotika nicht zurückgehen wollten und daher den Verdacht auf Metastasierung erweckten. Wir glaubten, daß eine Metastasenbildung unter E-39-Behandlung entstanden wäre. Um dieses zu beweisen, exstirpierten wir nach etwa 4 Wochen die Halslymphknoten. Die Befürchtung, es wären Metastasen, bestätigte sich aber nicht. Wir haben nicht nachbestrahlt und halten die Patientin in Beobachtung. Ein Rezidiv ist bisher — nach etwa 1½ Jahren — nicht aufgetreten. Die Patientin fühlt sich wohl. Hier also ein sicheres Retothelsarkom, von dessen Metastasierungsfähigkeiten auch in zeitlicher Hinsicht ja einiges bekannt ist.

Bei einem weiteren Patienten bestand ein walnußgroßer Tumor am Übergang von der Gaumentonsille zum Zungengrund.

Histologisch handelt es sich um ein Retothelsarkom. Man erkennt unter einem normalen Plattenepithelüberzug Wucherungen von Retikulumzellen mit Polymorphie und reichlichen Mitosen. An anderen Stellen sehen wir starke reaktive Entzündung. An einer Stelle Ulzeration des Tumors.

Nach der Probeexzision wurde der Tumor infiltriert und seine Umgebung mit E 39 umspritzt. Dabei gingen wir so vor, daß wir 4 Tage hindurch, und zwar im Anfang 3mal täglich 10 mg E 39 infiltrierten. Wir gingen dabei von der Vorstellung aus, daß man möglichst radikal die Mitosenbildung hemmen, bzw. zum Stillstand bringen sollte, um das rapide Wachstum zu verhindern. Hohe Konzentration des zytostatischen Mittels in und um den Tumor herum, einige Tage aufrechterhalten, müßten vermutlich ähnliche Wirkungen auch beim Menschen erzielen lassen, wie sie *Domagk* im Tierexperiment immer wieder beobachtet hat. Nach 4tägiger intensiver, ja massiver intratumoraler Behandlung, sahen wir die Geschwulst völlig verschwinden. Wir behandelten dann weiter mit E 39 intravenös und intratumoral. Insgesamt wurden 55 mg intratumoral und 155 mg intravenös verabfolgt. Nachdem ca. 4 Wochen vergangen waren, entfernte ich die Tonsille einschließlich des befallenen Zungenteils. Der Histologe konnte auch in Serienschnitten keine Tumornester mehr nachweisen.

Abb. 6 zeigt uns nur ausgedehnte Narbenbildung mit Lymphozyten durchsetzt. Wir haben auch diesen Fall nicht nachbestrahlt. Bisher, nach 1½ Jahren, auch kein Rezidiv. Der Patient fühlt sich wohl und wird laufend kontrolliert.

Solche Fälle sind, wie gesagt, imstande, uns den Glauben an die Wirksamkeit des Mittels, wenigstens bei einzelnen Sarkomen — keineswegs bei allen—, zu erhalten.

Auf Grund klinischer Beobachtung möchte ich die bisherigen **Erfahrungen mit E 39** zusammenfassen:

1. Die intratumorale Behandlung scheint die aussichtsreichste Form der Behandlung zu sein, weil man nur so in den Tumor und seine Umgebung die notwendigen wirksamen Konzentrationen des zytostatischen Mittels heranbringen kann. Diese betragen im Tierexperiment 1—10 mg auf ein Kilo. Diese Konzentrationen können im Tumorgebiet durch die intravenöse Behandlung allein kaum herangebracht und länger gehalten werden.

2. Um die Mitosenbildung möglichst rasch zu schädigen, und der Zellvermehrung und damit dem verhängnisvollen Wachstum Einhalt zu gebieten, erscheint es zweckmäßig — nach einer Vorspritze von 5 mg i.v. zur Feststellung der Verträglichkeit — 3 bis 4 Tage hindurch mindestens 3mal täglich je 10 mg intratumoral zu verabfolgen. Dabei ist es nicht notwendig, das Mittel, wie zur intravenösen Injektion stark mit physiologischer Kochsalzlösung zu verdünnen. Tägliche Blutkontrollen sind notwendig. Bei infizierten Tumoren, also praktisch bei allen Tumoren im Munde und im Rachen, ist gleichzeitig antibiotische Behandlung zur Vermeidung entzündlicher Komplikationen, die leicht auftreten können, erforderlich.

3. Die intratumorale Behandlung des Primärtumors scheint besonders deshalb zweckmäßig, weil das E 39 aus dem Tumor nicht nur auf dem Blutwege, sondern auch auf dem Lymphwege in den Organismus gelangt. So wird das regionäre Lymphabflußgebiet in erwünschter Weise ebenfalls von einer höheren Konzentration getroffen, als bei der intravenösen Behandlung.

Bekanntlich metastasieren die bösartigen Tumoren zunächst meist in das regionäre Abflußgebiet. In analoger Weise müßte auch das E 39 die Lymphbahnen und den regionären Lymphknoten sanieren, d. h. sich in diesem zytostatisch auswirken, falls diese schon betroffen sind. Klinische Beobachtungen scheinen diese Vermutungen zu bestätigen, denn wir konnten wiederholt bei intratumoraler Behandlung ein Kleinerwerden der regionären Lymphknoten beobachten. Um hohe Konzentrationen der wirksamen Substanz im Tumorbereich zu erzielen, und vor allem zu erhalten, kann man, wie wir es getan haben, entweder die arterielle Blutversorgung durch Unterbindung der entsprechenden Arterien vermindern, oder den Abfluß des Blutes durch Unterbindung der Venen verlangsamen. Auch beides ist ohne weiteres möglich, so daß dann die Resorption des E 39 in weitestem Maße verlangsamt wird und in der Hauptsache nur noch auf dem Lymphweg und über Anastomosen erfolgt. Auch hierin sehen wir eine weitere Möglichkeit, die richtige Konzentrationssteigerung im Tumorgebiet zu erreichen und länger zu erhalten. Demzufolge erfordert die intratumorale Behandlung geringere Mengen des Mittels. Als Folge davon registrieren wir geringere toxische Auswirkungen auf das Blutbild und vermindern die Gefahr der Agranulozytose.

4. Hat man einen bösartigen Tumor sarkomatöser Struktur vor sich, der gut begrenzt ist, so kann man dabei so vorgehen, wie ich es oben geschildert habe. Ja, man kann die Geschwulst auch primär entfernen. Selbst wenn sie noch keine erkennbaren Metastasen gesetzt hat, erscheint eine dreimalige Umspritzung des Wundbettes pro die in den ersten Tagen unter antibiotischem Schutz gerechtfertigt, um die Lymphwege nach Möglichkeit zu sanieren und einer eventuellen Metastasierung vorzubeugen.

5. Wir sehen in fast allen Fällen, bei denen sich Sarkome zurückbildeten, immer einen Abfall der Leukozyten mit, aber auch ohne Schädigung des hämatopoetischen Apparates. Auf einige Fälle, die unter der E-39-Behandlung mit gewaltigen Leukozytensteigerungen reagierten, wird an anderer Stelle eingegangen werden. Ich glaube auch, daß man *Domagk* wird beistimmen müssen, wenn er sagt, daß eine gewisse Leukopenie für längere Zeit erhalten werden sollte und daß man nicht ängstlich beim Absinken der Leukozyten auf 4000, die Medikation schon abbrechen sollte. Wohl erscheint es berechtigt, in solchen Fällen kleinere Dosen des Mittels zu verabfolgen, um nicht in die Agranulozytose hineinzugeraten.

Ich bin überzeugt, daß uns die chemische Industrie noch wirksamere Mittel als das E 39 liefern wird. Das beste unter ihnen auszuwählen, wird Sache unserer Kliniken sein. Nahezu 3jährige klinische Erfahrungen sind noch nicht imstande, ein abschließendes Urteil über ein Zytostatikum abzugeben. Eine lange Beobachtungsdauer wird noch notwendig sein, um Endgültiges hierüber zu sagen. Daß wir aber sowohl im Tierexperiment als auch in der Klinik Rückbildungen von Tumoren unter der E-39-Behandlung sehen, steht außer Zweifel.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. A. Herrmann, München 15, Pettenkoferstraße 4a, Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik.

DK 616 - 006.04 - 085 E 39

Zur Verwendung von Endoprothesen in der modernen orthopädischen Chirurgie

von A. C. BINGOLD

Zusammenfassung: 1. Chrom-Kobalt-Legierungen, rostfreier Stahl und bestimmte Kunststoffe können in den menschlichen Körper eingepflanzt werden und werden von diesem gut vertragen. Endoprothesen aus Kunststoff sollten keinen starken mechanischen Beanspruchungen ausgesetzt werden.
2. Eine Koxarthrose kann durch Einpflanzung einer Endoprothese meist nicht gebessert oder geheilt werden, es sind vielmehr hierbei zahlreiche, schwere Komplikationen beobachtet worden. Die Einpflanzung von Endoprothesen in andere Gelenke befindet sich noch im Versuchsstadium; nicht selten wurden bisher ungünstige Ergebnisse festgestellt.
3. Frakturen einschließlich der Schenkelhalsfrakturen können zwar durch Entfernung eines Fragmentes und dessen künstlichen Ersatz behandelt werden, die Ergebnisse sind jedoch nicht ermutigend.
4. Bei der Behandlung von Knochentumoren mit nur geringer Neigung zur Malignität kann nach Resektion des tumorhaltigen Knochenstückes (vor allem bei Röhrenknochen) der Ersatz durch große, besonders angefertigte Endoprothesen erfolgreich sein, obwohl sich diese Methode noch im Versuchsstadium befindet.

Summary: 1. Chrome-cobalt alloys, stainless steel and certain plastics can be implanted into the body and are well tolerated. Plastic implants should not be subjected to great mechanical stresses.
2. Arthritis of the hip is not always relieved by insertion of an internal prosthesis, and many unfortunate complications have occurred. The treatment of other joints with prosthesis is still experimental but bad results are not uncommon.
3. Fractures, including fractures of the femoral neck, can be treated by removal of a fragment and prosthetic substitution. The results, however, are not encouraging.
4. There is a case for very large individually-designed prostheses, especially in the treatment of bone tumours of low malignancy, although this method must still be regarded as experimental.

Résumé: 1° Des alliages de chrome et de cobalt, de l'acier inoxydable et certains produits synthétiques peuvent être implantés dans l'organisme humain qui les tolère parfaitement. Les endoprothèses en matière synthétique ne devraient pas être exposées à de grands efforts mécaniques.
2° Une coxite ne peut généralement pas être améliorée ou guérie par l'implantation d'une endoprothèse: de nombreuses complications graves ont été enregistrées dans de tels cas. L'implantation d'endoprothèses dans d'autres articulations se trouve encore en voie d'expérimentation; il a été noté jusqu'à présent plus d'une fois des résultats défavorables.
3° Les fractures, y compris la fracture du col du fémur, peuvent être traitées en enlevant un fragment et en le remplaçant par une endoprothèse; toutefois, les résultats ne sont nullement encourageants.
4° Dans le traitement des tumeurs osseuses présentant seulement une faible tendance à la malignité, le résection du fragment d'os affecté d'une tumeur (notamment chez les os longs) et sa substitution par de grandes endoprothèses, spécialement confectionnées, peut aboutir à d'heureux résultats, bien que cette méthode se trouve encore en voie d'expérimentation.

Als *Smith-Petersen* 1939 seine Methode der Einpflanzung einer Vitalliumkappe in das menschliche Hüftgelenk beschrieben hatte, begann eine neue Ära in der orthopädischen Chirurgie. Zweck dieser Arbeit soll es sein, einen Überblick über das verschiedene Material zu geben, aus dem diese Gelenkprothesen hergestellt werden können sowie über die Anwendungsweise der Endoprothesen.

Material der Endoprothesen:

Es können nur solche Stoffe verwendet werden, die vom Körpergewebe gut vertragen werden und keinerlei entzündliche Reaktionen hervorrufen. Dafür eignen sich zwei Arten: Metalle und Kunststoffe.

Metalle: Chrom-Kobalt-Legierungen: Diese Legierungen bieten sehr günstige Bedingungen. Sie werden unter den Handelsnamen Vitallium, Vinertia, Svedion und Virillium hergestellt. Vitallium setzt sich aus 30% Chrom, 65% Kobalt, 3% Molybdän, Spuren von Mangan, Silizium und Kohle zusammen. Die Hauptschwierigkeit dieser Legierungen besteht darin, daß sie nicht maschinell serienmäßig angefertigt werden können, da sie in einem Spezialschmelzofen geschmolzen und dann geformt werden müssen.

Ein Chrom-Kobalt-Implantat wird im allgemeinen von den Gewebsflüssigkeiten des Körpers nicht angegriffen. Es kommt daher auch zu keinen Korrosionserscheinungen. Man kann solche Endoprothesen auch mit Schrauben fixieren, die später genau wie ein Teil des Implantates selbst von der Kortikalis des umgebenden Knochens eingebettet werden.

Rostfreier Stahl: Hiervon lassen sich nur bestimmte Arten für die Herstellung von Endoprothesen verwenden. Sie sind in den USA als 18/8 SMo und in England als FMB bekannt und setzen sich aus 18% Chrom, 8% Nickel, 0,05% Mangan und 2,75% Molybdän zusammen. Ihre biologische Unschädlichkeit wird durch einen dünnen Oberflächenfilm von Chromoxyd gewährleistet. Der rostfreie Stahl hat gegenüber den Chrom-Kobalt-Legierungen den Vorzug, daß er maschinell geformt werden kann. Eine biologisch gut verträgliche, rostfreie Stahlprothese wird vom Bindegewebe und Knochen ohne Störungen aufgenommen. Das Implantat bildet in seinem Bett einen Mantel aus fibrösem Bindegewebe um sich herum. Innerhalb von 5—6 Wochen erscheint in dem benachbarten Gewebe frisches Knochengewebe (Kallus), welches sich im Laufe von 5 Jahren zu kortikalisartigem, festen Knochen umwandelt (*Collins* [1953]). Diese Verknöcherung reicht jedoch nur bis an den fibrösen Bindegewebsmantel des Implantates heran, der sich seinerseits mit dem Periost fest verbindet. Leider neigen die rostfreien Stahlimplantate aus metallurgischen und biochemischen Gründen zur Korrosion. Man hat jedoch eine geringere Korrosion bei solchen Prothesen festgestellt, die aus einem Stück gefertigt mit umgebogenen Rändern und ohne scharfe Kanten waren. Schrauben sollten zur Fixation besser nicht verwendet werden, wenn aber unvermeidlich, dann nur aus dem gleichen Stahl. Zur Korrosion kommt es manchmal auch bei nichttoxischem Stahl, wie auch bei Verwendung von toxischen Stahlverbindungen. In beiden Fällen kommt es zur Rostbildung. Das benachbarte Gewebe wird damit durchsetzt und es kommt zu Entzündungsprozessen. Das Implantat lockert sich und kann sogar brechen.

Der Verfasser hatte Gelegenheit, einmal eine frakturierte Endoprothese von rostfreiem Stahl aus dem Hüftgelenk eines Patienten zu entfernen. Es zeigte sich dabei eine schwarze

Verfärbung der gesamten Hüftpfanne, der Gelenkkapsel und des umgebenden Gewebes. Mikroskopisch waren Eisengranulate und akut entzündliche Veränderungen in der Gelenkkapsel erkennbar. Die metallurgische Untersuchung ergab den Nachweis von toxischem Stahl.

Tantal, Zirkon und Titan können auch zur Herstellung von Endoprothesen verwendet werden. Diese Metalle besitzen außerordentliche Vorzüge, sind aber schwer erhältlich und herzustellen.

Kunststoffe: Die meist benutzten Kunststoffe sind aus Methyl-, Metacrylaten oder Acrylharzen, ferner auch aus Polythen. Sie lassen sich beim Erhärten leicht in jede beliebige Form bringen, sind jedoch nicht so hart und widerstandsfähig wie die Metalle, nützen sich leicht ab und brechen leicht. Daher sollten sie an den unteren Extremitäten besser nicht eingepflanzt werden, wo sie der gesamten Belastung des Körpergewichts ausgesetzt sind. Wie histologisch nachgewiesen, sind diese Kunststoffe ausgesprochen gewebsfreundlich. Das benachbarte Gewebe reagiert ähnlich wie bei den rostfreien Stahlimplantaten, mit Ausnahme von zwei, vom Verfasser untersuchten Fällen, wo neugebildete Synovia das Implantat umringte.

Indikationen zur Endoprotheseneinpflanzung:

Bei Patienten mit Arthrosis deformans, Frakturen, Tumoren sowie zerstörtem und infiziertem Knochengewebe wurden Endoprothesen eingepflanzt.

Arthrosis deformans: Eine große Anzahl von Operationsmethoden wurde bisher zur Behebung der Arthrosis deformans angewendet. *Smith-Petersen* veröffentlichte 1939 eine neue Methode der Hüftarthroplastik. Mit geraden und gebogenen Meißeln sowie konvexen und konkaven, halbkugelförmigen Raspatorien formte er gut zueinanderpassende Oberflächen und Gelenkflächen am Femurkopf und in der Pfanne. Auf den neugeformten Hüftkopf setzte er dann eine Vitalliumkappe. Der Hüftkopf konnte auf diese Weise in der Kappe rotieren, welche sich ihrerseits in der Hüftpfanne bewegte (Abb. 1). *Smith-Petersen* konnte mit dieser Methode gute Resultate erzielen. Aber andere Chirurgen hatten weniger Erfolg damit und heute wird diese Operationsmethode nur noch von einigen Chirurgen ausgeübt, die die Kunst der schwierigen Operationstechnik mit den kostspieligen Spezialinstrumenten beherrschen.

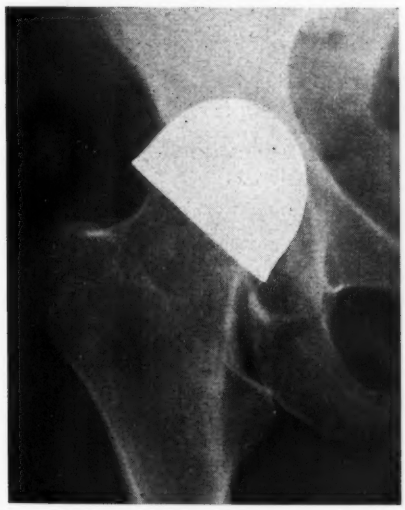

Abb. 1: Hüftkappenplastik. Trotz der günstigen Stellung auf dem Röntgenbild bestanden auch weiterhin Hüftbeschwerden.

Es war daher nicht überraschend, daß man sehr schnell zu der von den Gebrüdern *Judet* 1950 veröffentlichten Operationsmethode überging. Bei dieser Methode wird der Hüftkopf reseziert und durch eine Prothese ersetzt, die aus Akrylharz hergestellt wurde und sich aus einem kugelförmigen Kopf und einem Hals zusammensetzt (Abb. 2). Zur sicheren Fixation des Implantates mußte der Hals durch den lateralen Oberschenkelschaft gebohrt werden und diesen etwas überragen. Die Ergebnisse dieser Methode waren zuerst sehr ermutigend, aber sie verschlechterten sich 6—12 Monate nach der Operation, da das Akrylharz zu weich und zu schwach ist, um den starken mechanischen Beanspruchungen am Hüftgelenk standzuhalten. Das Material wird schnell abgenutzt und zerbricht (Abb. 2). Außerdem läßt sich damit keine absolut sichere Fixation des Implantates erzielen (*Scales und Zarek* [1954]).

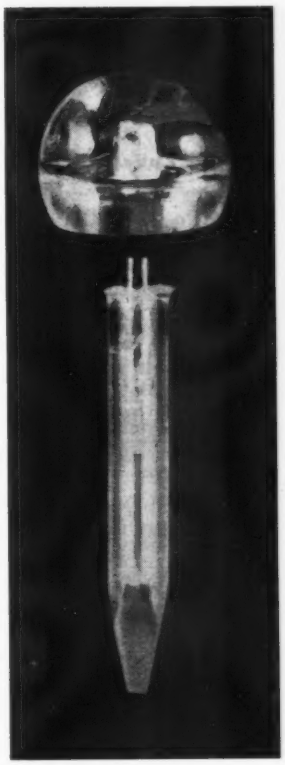

Abb. 2: Eine zerbrochene Judetkopfprothese. Bemerkenswert ist die umfangreiche Zerstörung und Abnutzung des Endoprothesenkopfes.

Unmittelbar nachdem man die Nachteile der ursprünglichen Judet-Prothesen erkannt hatte, wurde eine große Anzahl von Modifikationen, sämtlich aus Metall, hergestellt und eingeführt (Abb. 3).

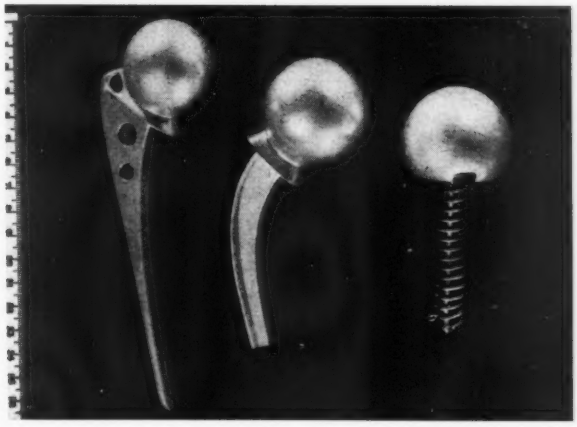

Abb. 3: Hüftkopfprothesen, von links nach rechts: Moore, Stamm, Trueta.

Inzwischen hat sich aber eine zunehmende Skepsis über den Wert aller Operationsmethoden einer prothetischen Hüftarthroplastik verbreitet. Heute wird jeder Chirurg, der einmal eine Mulde entfernt hat, die tief in den medialen Oberschenkelschaft eingeschnitten hatte, oder der zerstörten Knochen oder eine zerbrochene korrodierte oder lose Prothese vorfand, die Hüftarthrodese vorziehen oder die Exzision des Hüftkopfes

und Schenkelhalses vornehmen. Um aber gerecht zu sein, muß man feststellen, daß immer noch einige Chirurgen ganz fest davon überzeugt sind, daß sie dauerhafte, gute Resultate mit den heute hergestellten Metallprothesen erzielen können.

Im Gegensatz zum Hüftgelenk wurden relativ wenig Endoprothesen in andere Gelenke eingepflanzt, so z. B. pilzförmige Akryl- und Vitalliumprothesen in das obere Humerusende am Schultergelenk. Die Ergebnisse hiervon waren jedoch nicht beeindruckend. Am Knie- und Ellenbogengelenk wurden Mulden aus Metall oder Kunststoff jeweils über das untere Ende des Oberschenkels bzw. Oberarmschaftes gesetzt. Einige der vom Verfasser gesehenen Resultate waren zufriedenstellend, aber sie stellten doch keinen Vorteil gegenüber einfacheren Gelenkplastikmethoden dar. Andere wiederum waren ausgesprochene Mißerfolge. Zur Behandlung von schmerzhaften Knie- und Ellenbogengelenken wurden vor allem scharnierartige Implantate aus zwei Metallstiften zur intramedullären Fixation, zusammengehalten durch einen Bolzen, verwendet. Viele dieser Knieprothesen sind bereits in situ zerbrochen. Obwohl sehr wenig über scharnierartige Ellenbogengelenkprothesen bekannt ist, glaubt der Verfasser, daß sie sich aus mechanischen Gründen nicht bewähren würden.

Frakturen: Frische und alte Schenkelhalsfrakturen wurden ebenfalls mit Judet-Kopfprothesen behandelt. Das senile Knochengewebe ist jedoch nicht kräftig genug, um solch ein Implantat zu tragen, so daß auch hier die Ergebnisse enttäuschend waren, obwohl einige Chirurgen diese Methoden noch empfehlen.

Für Speichenkopfbrüche wurden Prothesen mit einem kurzen Stiel und einem Kopf hergestellt. Bei zwei Fällen konnte der Verfasser trotz großer Auswahl keine Prothese finden, die wirklich geeignet gewesen wäre und die man ganz sicher hätte fixieren können. Die Operationsmethode scheint daher der der Resektion des Speichenkopfes unterlegen zu sein.

Kahnbeinbrüche am Handgelenk mit Nekrose des proximalen Fragmentes wurden durch Ausräumung des abgestorbenen Knochenteils und Einpflanzung einer Metallkugel behandelt. Auch das ganze Kahnbein wie ebenso das Mondbein wurden durch entsprechend angefertigte, künstliche Ersatzstücke ersetzt, deren Form jedoch nur eine annähernd richtige Korrektur ergab. Auch hier gibt es nur wenig gute Dauerresultate.

Massive Ersatzstücke in der Behandlung von Tumoren, zerstörten und infizierten Knochen:

Die Behandlung von Riesenzelltumoren und Chondrosarkomen mit geringgradiger Malignität durch Resektion des tumorhaltigen Abschnitttes ist durchaus vertretbar. Der entstandene Defekt kann durch ein künstliches Ersatzstück ausgefüllt werden. *Moor und Bohlman* (1943) haben als erste über einen erfolgreich verlaufenen Fall berichtet. Sie behandelten einen Patienten mit einem Riesenzelltumor am Oberschenkelschaft durch Resektion der oberen Hälfte des Schaftes und anschließende Einpflanzung einer massiven Vitalliumprothese. Weitere Indikationen wurden von *Loomis* 1944 angegeben. Sein Patient hatte durch eine Geschoßverletzung die obere Hälfte des Oberschenkelschaftes verloren. Er setzte eine Vitalliumprothese in den Knochenstumpf mit vier langen Laschen und Schrauben ein. 5 Jahre später war immer noch ein ausgezeichnetes Ergebnis vorhanden (*Loomis* [1950].

In den folgenden zwei Fällen wurden große Implantate nach Resektion der tumorhaltigen Segmente verwendet.

Chondrosarkome: Eine 31j. Patientin litt an einem Chondrosarkom in der Trochantergegend des linken Oberschenkels. Das obere linke Oberschenkeldrittel wurde reseziert. Zwei Monate später Einpflanzung eines Ersatzstückes aus Akrylharz und Stahl. Ausgezeichnetes Heilungsergebnis. Trotz eines leichten schmerzfreien Hinkens konnte sie gut gehen und sogar auch tanzen. Unglücklicherweise erlitt sie 3½ Jahre später einen Sturz mit Bewußtlosigkeit, als die Tür eines Eisenbahnwaggons gegen sie schlug. Als sie aus der Bewußtlosigkeit erwachte, konnte sie ihr linkes Bein nicht mehr bewegen, da die Prothese gebrochen war. Das gebrochene Implantat wurde entfernt und durch eine rostfreie Stahlprothese ersetzt (Abb. 4). Auch hiernach kam es wieder zu einem guten Heilungsergebnis. Ein Jahr nach der letzten Operation hat sie eine Tochter zur Welt gebracht. Heute, mehr als 6 Jahre nach der Resektion des Tumors und mehr als 2 Jahre nach der Einpflanzung der rostfreien Stahlprothese, geht es ihr immer noch sehr gut, und sie kann alle Hausfrauenarbeiten, einschließlich der Versorgung von 2 kleinen Kindern, ausüben.

Abb. 4: Implantat aus rostfreiem Stahl vom oberen Femurschaftdrittel.

Rezidivierende Osteochondrome: Ein 19j. Junge litt an einem Osteochondrom des rechten Oberarmes. Drei Jahre nach der Resektion kam es zu einem Rezidiv und der Tumor wurde als maligne angesehen. Resektion der oberen Hälfte des linken Oberarmes und Einpflanzung eines Ersatzstückes aus Akrylharz und rostfreiem Stahl (Abb. 5). Sechs Jahre nach der Einpflanzung der Prothese schmerzfreie Schulter mit 30° Abduktionsfähigkeit.

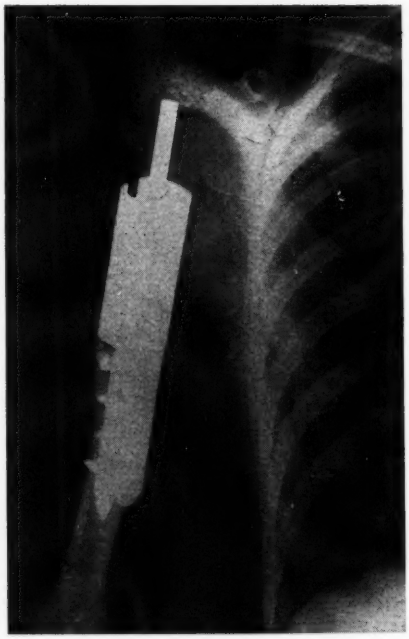

Abb. 5: Endoprothese aus Akrylharz und Stahl von der oberen Hälfte des rechten Oberarmes.

Diese zwei Fälle demonstrieren die Methode, ein massives Implantat in den Knochen zu fixieren. Die Prothese des ersten Patienten auf Abb. 4 hatte einen runden, intramedullären Stab

und einen Hals, der über dem Oberschenkelstumpf eingesetzt war. Eine Rotation des Implantates wurde durch die Form des Halses verhindert. Die Prothese des zweiten Patienten auf Abb. 5 hatte einen intramedullären Stab und eine Lasche, welche weit am Humerus herunterreichte. Die Lasche war an beiden Seiten des Oberarmschaftes mit Schrauben fixiert, welche in dem im Markkanal liegenden Stab verankert waren. Eine andere Fixationsmethode geschieht mit vier länglichen Laschen oder einem zentralen Stab mit Laschen von unterschiedlicher Länge. Die Erfahrung hat gelehrt, daß ein zentraler Stab im Markkanal nicht allein ausreicht.

Bei Oberschenkelamputationen gibt es das Problem der Fixierung nicht. Der erste solche Fall wurde von *Seddon* und *Scales* 1949 veröffentlicht. Ein ähnlicher Fall soll hier noch beschrieben werden:

Osteomyelitischer Oberschenkelschaftstumpf: 38j. Mann mit schmerzhafter und zeitweise sezernierender Oberschenkelstumpfosteomyelitis. Resektion des septischen Knochens. Einpflanzung einer Akrylharzprothese. Die Psoassehne wurde durch ein Loch in der Trochanterregion gezogen und mit den Hüftabduktoren verknüpft und vernäht. Mehrere Katgutnähte wurden um die Prothese herumgelegt und gleichzeitig wurden dabei die Abduktoren medial und die Vasti lateral mitverbunden. Nach diesen Nähten waren die Muskeln fest an den plastischen Knochen herangezogen.

Es zeigte sich ein gutes Ergebnis und 4½ Jahre nach dieser Operation hatte der Patient immer noch einen schmerzfreien, völlig beweglichen Amputationsstumpf (Abb. 6). Er konnte danach mit einem Oberschenkelkunstbein gut laufen.

Diese drei Fälle zeigen, daß der prothetische Ersatz eines großen Stückes von einem langen Röhrenknochen eine gut anwendbare Methode ist, obwohl sie sich noch im Versuchsstadium befindet. Der Operationsplan, die technische Durchführung und die Implantation von solch einem massiven Ersatzstück erfordern eine sehr sorgfältige Vorbereitung und eine enge Zusammenarbeit zwischen einem Ingenieur, der ein besonderes Interesse an einer solchen Arbeit hat, dem Hersteller und dem Chirurgen.

Abb. 6: Muskelverpflanzung bei der Amputationsstumpfplastik (Abb. 4 aus der Arbeit des Verfassers).

Ich möchte an dieser Stelle ganz besonders Herrn M. Down von Messrs. Down Bros. und Messrs. Mayer & Phelps Ltd. für die Bereitstellung der in Abb. 3 gezeigten Endoprothesen danken. Meinem Kollegen W. G. France, F. R. C. S., danke ich für die Überlassung der Abb. 1 und Herrn Dr. J. M. Zarek, Ph. D., danke ich für seine technische Mitarbeit. Mr. Andrews fertigte freundlicherweise die Abbildungen an.

Schrifttum: Bingold, A. C.: Acrylic replacement of painful osteomyelitic femoral amputation stump. Proc. Roy. Soc. Med. (1954), 47, S. 11. — Collins, D. H.: Structural changes round nails and screws in human bones. J. Path. Bact. (1953), 45, S. 109. — Judet, J. u. Judet, R.: The use of an artificial femoral head for arthroplasty of the hip joint. J. Bone Surg. (1950), 32 B, S. 166. — Loomis, L. K.: Internal prosthesis for upper portion of femur. J. Bone Surg. (1950), 32 A, S. 944. — Moore, A. T. u. Bohlman, H. R.: Metal hip joint. J. Bone Surg. (1943), 25, S. 688. — Scales, J. T. u. Zarek, J. M.: Biomechanical problems of the original Judet prosthesis. Brit. Med. J. (1954), S. 1007. — Seddon, H. J. u. Scales, J. T.: A polythene substitute for the upper two-thirds of the femur. Lancet 2 (1949), S. 795. — Smith-Petersen, M. N.: Arthroplasty of the hip: a new method. J. Bone Surg. (1939), 21, S. 269.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. A. C. Bingold, 228, Chislehurst Road, Pettswood, Kent (England).

DK 617.3 - 085.477.2

Aus der Abteilung für experimentelle Therapie an der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg i. Br.
(Leiter: Prof. Dr. med. *Peter Marquardt*)

Experimentelle Untersuchungen zur hämatogenen Oxydationstherapie nach Wehrli

von V. KAPFHAMMER und E. ZIEGLER

Zusammenfassung: Im akuten pharmakologischen Versuch ließen sich bei der Injektion von H.O.T.-behandeltem Blut im Vergleich zu unbehandeltem Blut keine Unterschiede feststellen. Nur in vitro zeigte sich eine Abnahme der Reduktionsintensität der Erythrozyten. Ob die hierdurch bedingte geringe Positivierung des Blutes therapeutische Wirkungen zu erklären vermag, muß vorerst dahingestellt bleiben.

Summary: Experimental tests were carried out on animals in order to determine the effect of haematogenic oxidation therapy according to *Wehrli* (H. O. T.). In the acute pharmacological test no difference was noted beween the injection of H.O.T.-treated blood and the untreated blood. Only the in-vitro-test revealed a decrease of reduction intensity of the erythrocytes. Whether slight positivation of the blood obtained by this procedure has any therapeutic effect is questionable.

Résumé: Dans l'essai pharmacologique aigu, aucune différence n'a été constatée entre l'injection de sang soumis au traitement par la thérapeutique oxydante hématogène et du sang non soumis à ce traitement. Seulement l'essai in vitro présenta une diminution de l'intensité de réduction des erythrocytes. Les auteurs laissent indécise la question, si la faible positivation du sang qui en résulte est à même d'interpréter des effets thérapeutiques.

Die **hämatogene Oxydationstherapie** (H.O.T.) nach *Wehrli* wird seit 1947 klinisch angewandt*). Zahlreiche Indikationen werden hierfür angegeben (1, 2). Tierexperimentelle Untersuchungen fehlen. Ungerinnbares Eigen- oder Fremdblut (Konserve) wird in einem von *Wehrli* konstruierten Quarzbehandlungsgefäß unter streng aseptischen Bedingungen mit Sauerstoff durchperlt. Der so entstehende Blutschaum wird mit ultraviolettem Licht eines Niederdruckquarzbrenners bestrahlt. Sauerstoff, UV-Strahlen und somit Ozon wirken auf das Blut ein, das dem Patienten intravenös injiziert wird. Solche Behandlungen können wöchentlich wiederholt und mit Blut-

*) Diese Therapie wird gelegentlich als „Blutwäsche" bezeichnet.

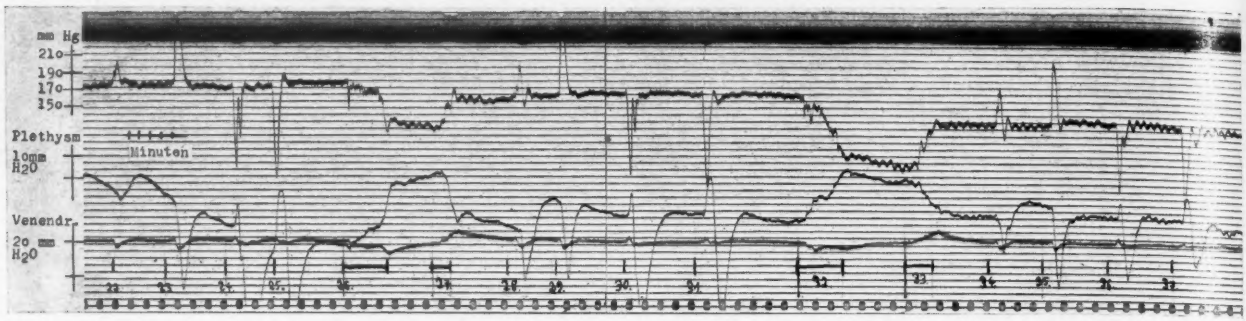

Abb. 1: Katze, männl., Gewicht 2,4 kg. Narkose: Chloralose-Urethan i.v. Reaktion von Atmung, Blutdruck, Plethysmogramm und Venendruck auf pressorische (Adrenalin, Arterenol) und depressorische (Histamin, Acetylcholin) Substanzen vor und nach i.v. Verabreichung von unbehandeltem (Nr. 33) und behandeltem (Nr. 27) Eigenblut. Blutentnahme 20 ccm (Nr. 26 und 32)

mengen bis zu 250 ccm durchgeführt werden. Komplikationen oder tödliche Zwischenfälle wurden uns nicht bekannt. Die Veröffentlichungen, die sich mit dem bisher noch unbekannten Wirkungsmechanismus beschäftigen, wollen wir nicht erörtern. Da aber, wie erwähnt, tierexperimentelle Prüfungen fehlen, haben wir untersucht, ob unter der H.O.T. pharmakologisch faßbare Veränderungen von Atmung, Blutdruck, Plethysmogramm, Venendruck und Redoxpotential des Blutes auftreten, die eine objektive Beurteilung dieser Therapie ermöglichen.

Methodik: Die Versuche wurden an 18 Katzen in Pernocton- (6) und Chloralose-Urethan-Narkose (12 Tiere), 7 ♂, 11 ♀, durchgeführt. Die Tiere wurden intubiert. Die Messung des Blutdrucks erfolgte in üblicher Weise über ein Quecksilbermanometer (Art. femoralis). Zur Verhinderung der Blutgerinnung gaben wir ca. 1,5 ccm Sulfoxylanester (Wz. *Boehringer*, Mannheim) in das Schlauchsystem. Registrierung der Atmung im Nebenschluß zum Trachealtubus mittels einer Mareyschen Kapsel. Gelegentlich wurden Blutdruck und Atmung, zusammen mit Venendruck (V. jugul.) und Plethysmogramm (Vorderpfote) über Glasplattenmanometer optisch aufgenommen. Die Messung des Redoxpotentials erfolgte mit einer in einen Herzkatheter eingearbeiteten Platinelektrode im rechten Vorhof. Als Bezugselektrode diente die gesättigte Kalomelelektrode, die über die V. jugul. mit dem Blutstrom in Verbindung stand (*Ziegler* [3]). Die Potentiale wurden mit einem Röhrenvoltmeter E 187 der Firma *Metrohm*, Herisau, registriert, an das zur optischen Aufzeichnung ein Spiegelgalvanometer angeschlossen war.

Blutentnahme und Reinjektion erfolgte aus der Arteria bzw. in die Vena femoralis.

Für die H.O.T.-Behandlung des Blutes stand uns das Arztmodell von *Wehrli* mit einem Blutbehandlungsgefäß für ca. 100 ccm zur Verfügung. Die durchschnittliche Blutmenge, die den Katzen für die anschließende Bestrahlung entnommen wurde, lag zwischen 15 und 25 ccm. Zur Gerinnungsverhütung setzten wir dem Blut jeweils ca. 1,5 ccm Sulfoxylanester zu.

Zunächst untersuchten wir die **Reaktion des tierischen Organismus auf pressorische und depressorische Substanzen vor und nach H.O.T.-Behandlung.** Den Tieren wurden vor und nach der Blutentnahme bzw. vor und nach der i.v. Reinfusion bestrahlten sowie unbestrahlten Blutes die Substanzen Adrenalin, Noradrenalin, Acetylcholin und Histamin injiziert (Abb. 1). Es ergaben sich hierbei nur geringe Unterschiede, die im Rahmen der Streuung lagen[1]).

Nach i.v. Gaben von behandeltem und unbehandeltem Eigenblut treten also keine wesentlichen Veränderungen der pressorischen und depressorischen Bereitschaft auf. Auch Atmung, Plethysmogramm und Venendruck zeigten nach H.O.T. praktisch die gleichen Reaktionen auf die Testsubstanzen wie nach Gabe unbehandelten Blutes. Ähnlich lagen die Verhältnisse am atropinisierten Tier. Auch die depressorische Blutdruckreaktion auf Fremdblut war nach H.O.T.-Behandlung unverändert, gleichgültig, ob es sich um überaltertes Konservenblut[2]) oder um toxinhaltiges Pferde- oder Rinderserum (Frühgift) (4) handelte. Die Frage einer eventuellen Giftung oder Entgiftung haben wir noch durch Zusatz von Histamin zu Eigenblut überprüft.

Den Katzen wurden 15 ccm Blut entnommen, mit 1,5 ccm Thrombocid (Wz. Benend), in 2 Portionen zu 7,5 ccm aufgeteilt und mit jeweils 10 γ Histamin versetzt. Die eine Hälfte wurde nun nach H.O.T.-Behandlung und die andere unbehandelt reinfundiert.

Gelegentlich war die Histaminwirkung nach H.O.T.-Behandlung geringfügig abgeschwächt. Ob es sich hierbei um einen Abbau im Blut handelt, oder ob das behandelte Blut die Reaktion des Organismus auf Histamin veränderte, ließ sich nicht entscheiden.

Zur Messung des Oxydoreduktionspotentials wurde eine Methode angewandt, die neuerdings in unserem Institut entwickelt wurde *(Ziegler)*. Wesentlich ist hierbei die Anwendung von schwach polarisierten Pt-Elektroden. Eine solche schwach reduzierende Elektrode erlaubt es, relative Veränderungen des Rp im biologischen Milieu auch bei Anwesenheit von Sauerstoff zu messen. Man erfaßt hierdurch das sogenannte aerobe Gewebspotential. Die Ruhelage des Potentials wird durch das Gleichgewicht zwischen der Geschwindigkeit reduzierender und oxydierender Vorgänge auf die reversibel arbeitende schwach polarisierte Elektrode bestimmt *(Marquardt und Ziegler* [5]). Belastet man z. B. Blut unter aeroben Bedingungen mit einem Redoxindikator wie Methylenblau, so springt das Rp. zunächst in den Bereich des Redoxfarbstoffs. Durch das Reduktionsvermögen des Stoffwechsels der Erythrozyten[3]) wird der Farbstoff allmählich reduziert, während

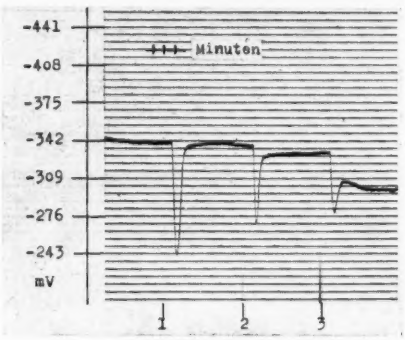

Abb. 2a

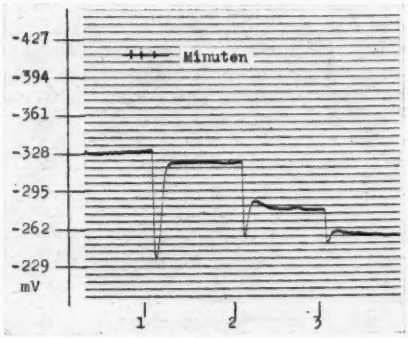

Abb. 2b

Abb. 2a und 2b: Zeitlicher Verlauf des Redoxpotentials bei Belastung von 25 ccm normalen Frischbluts mit 200 γ Methylenblau (1, 2, 3) vor (a) und nach (b) Behandlung mit H. O. T.

[1]) Um Abbildungen einzusparen, wurden die Einzelversuche an einem Tier gemeinsam durchgeführt.

[2]) Dr. Matthes, dem Leiter des Badischen Blutspendezentrums, haben wir für die Überlassung zu danken.

[3]) Plasma und Serum besitzen kein Reduktionsvermögen (6).

UZARA

Antispasmodicum
des
Magen-Darmkanals

UZARA

physiologisches
Antidiarrhoicum

25 Dragées

15 ccm Liquor 30 Tabletten

Literatur und Proben durch

UZARA-WERK · MELSUNGEN

Perklimol

Bei klimakterischen Beschwerden
und essentieller Hypertonie

15 ccm Liquidum — 20 Tabletten zu 0,35 g

30 Dragées zu 0,3 g

Dysmenural

Beseitigt Kopfschmerzen, Neuralgien

Rasche Schmerzfreiheit – gute Verträglichkeit

Dysmenorrhoen spast. Ursprungs

Röhre zu 10 Tabletten zu 0,35 g · Literatur und Proben durch

UZARA-WERK · MELSUNGEN

Abb. 1a

Abb. 1b

Abb. 1c

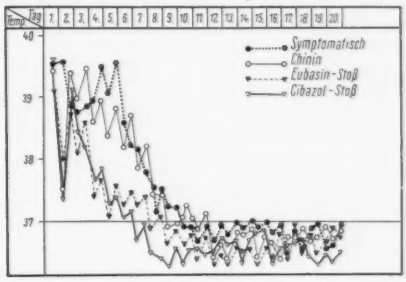

Abb. 3

Abb. 2a

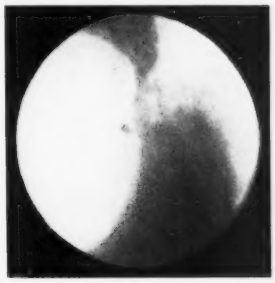

Abb. 2b

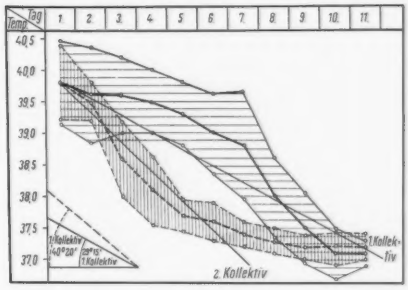

Abb. 4

Abb. 2c

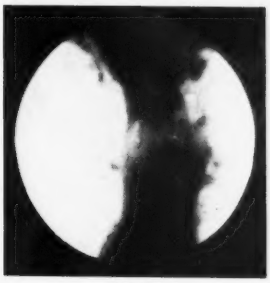

Abb. 2d

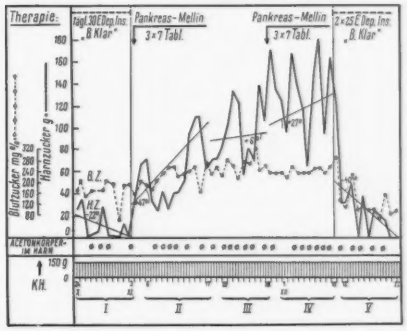

Abb. 6

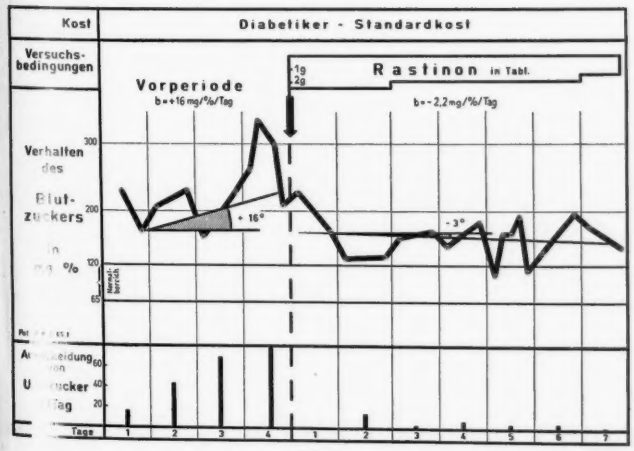

Abb. 5

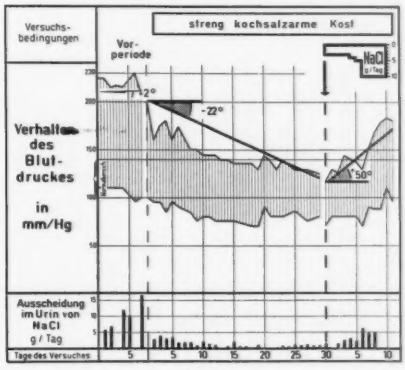

Abb. 7

P. Martini:
Über die Verschiedenartigkeit der Grundlagen unserer Therapie

Abb. 8a

Abb. 8b

Abb. 8c

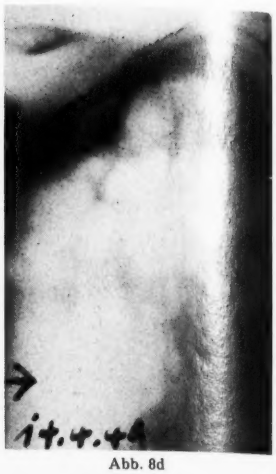
Abb. 8d

Abb. 5: Unter einer rein diätetischen Therapie verschlechterten sich in 4 Tagen sowohl die Tageswerte für Harnzucker wie auch die Blutzuckerwerte kontinuierlich und eindeutig. Nach Einsatz von Rastinon sanken die Harnzucker- und Blutzuckerwerte rasch ab und näherten sich der Norm

Abb. 6: Unter täglich 30 E Depotinsulin hielten sich die Harnzucker- und Blutzuckerwerte in erträglichen Lagen (24. 10.—2. 11.). Nach dem Ersatz des Insulins durch 3mal täglich 7 Tabletten Pankreas-Mellin stiegen Harn- wie Blutzuckerwerte rasch an (3. 11.—17. 11.). Nach dem Absetzen des Pankreas-Mellin erfuhr der Harn- und Blutzuckeranstieg auch keine weitere Beschleunigung (19. 11.—28. 11.), und nach der Wiederaufnahme der Pankreas-Mellin-Verabreichungen erreichten die Werte für Harn- und für Blutzucker ihr Maximum (1. 12.—10. 12.). Nachdem die Insulintherapie mit 2mal täglich 25 E wieder aufgenommen wurde, sanken Harn- und Blutzuckerwerte in wenigen Tagen wieder zur Norm ab. Die Kohlehydratzufuhr war während des ganzen Versuchs konstant gehalten worden

Abb. 7: In einer (zu kurzen) Vorbeobachtungsperiode von 5 Tagen hielt sich bei normaler Kost der Blutdruck bei ungefähr konstant hohen Werten (ca. 230/110 mmHg). Nach dem Einsetzen der streng kochsalzarmen Kost sank der Hochdruck ab und hatte nach ca. 14 Tagen normale Werte erreicht. Auf diesen hielt er sich solange wie kochsalzarme Kost durchgehalten wurde (im ganzen ungefähr fünf Wochen). Die reale Durchführung der streng kochsalzarmen Kost wurde durch die fast täglichen Messungen der Chlorausscheidung im Harn kontrolliert. — Bei der Kürze der Vorbeobachtung war eine Nachbeobachtungsperiode unerläßlich. In dieser wurde Kochsalz in Mengen von 2 g ansteigend bis zu 10 g täglich der Kost zugelegt. Gleichzeitig stieg der Blutdruck wieder an. Der Blutdruckabfall in der kochsalzarmen Vorbeobachtung und der Wiederanstieg des Blutdrucks in der Nachbeobachtungsperiode mit der Kochsalzzulage waren signifikant. (Das gleiche gilt für die Differenz ihrer Richtungskoeffizienten, s. dazu Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung, 3. Aufl., S. 168 ff.)

R. Worms:
Unterstützung der Antibiotikatherapie in der Behandlung bakterieller Infektionen. S. 1224—1233.

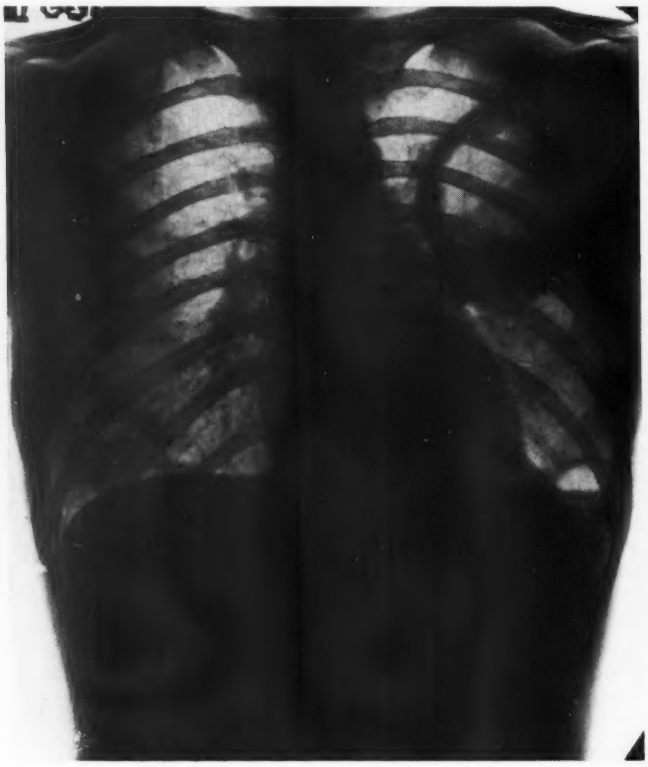
Abb. 1

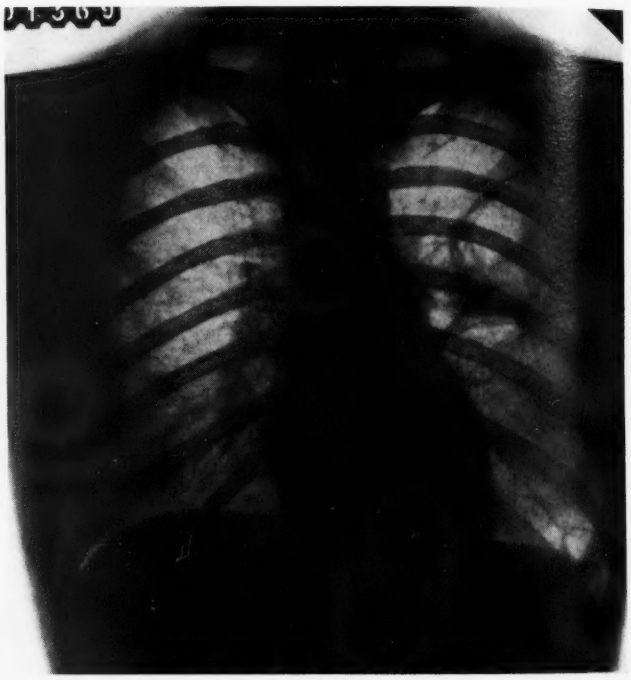
Abb. 2

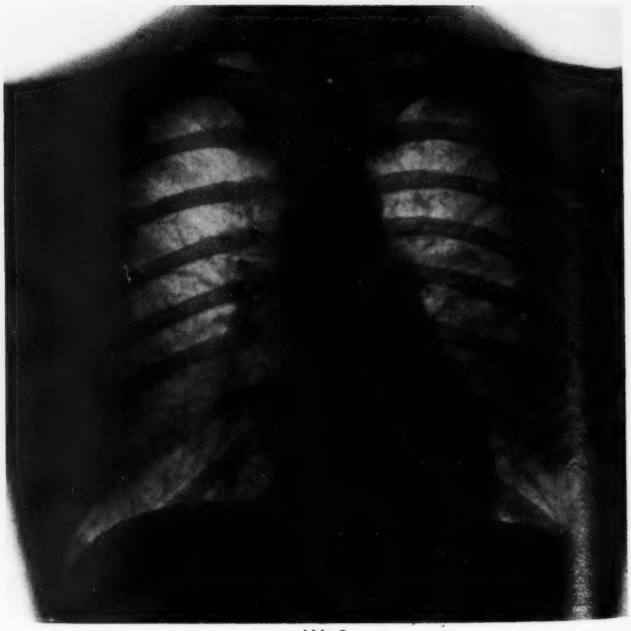
Abb. 3

Zu A. Herrmann:

Experimentelle und klinische Erfahrungen mit zytostatischen Mitteln bei bösartigen Geschwülsten, insbesondere Sarkomen

S 1233 bis 1235

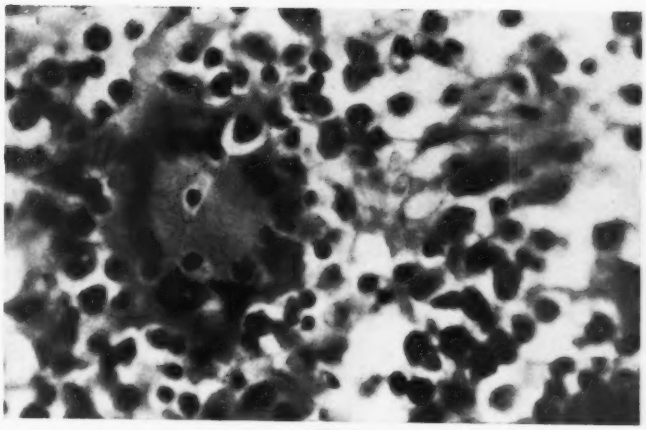

Abb. 1

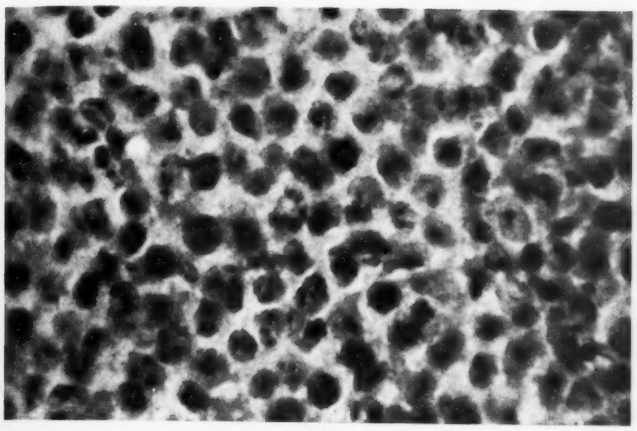

Abb. 2

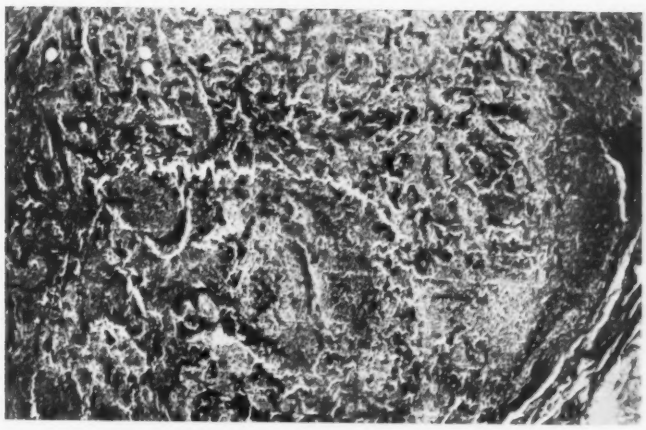

Abb. 3

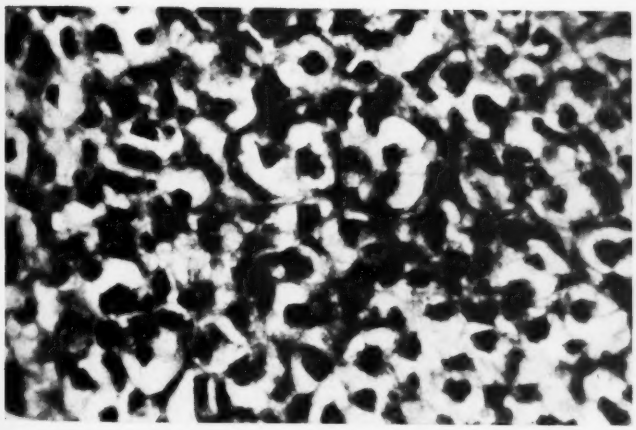

Abb. 4

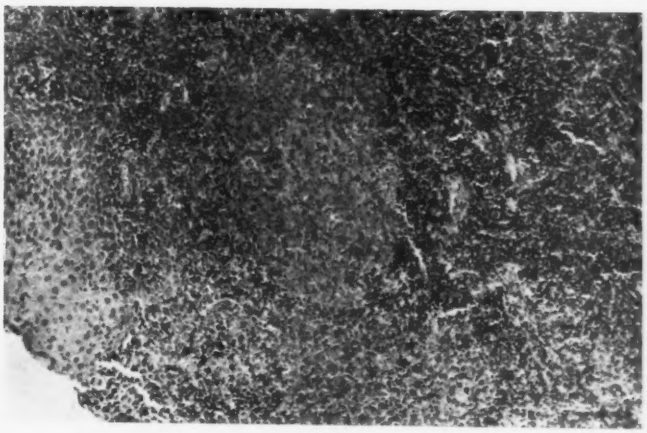

Abb. 5

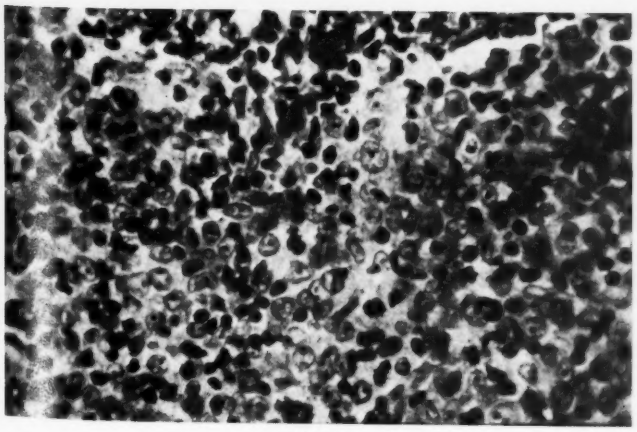

Abb. 5a

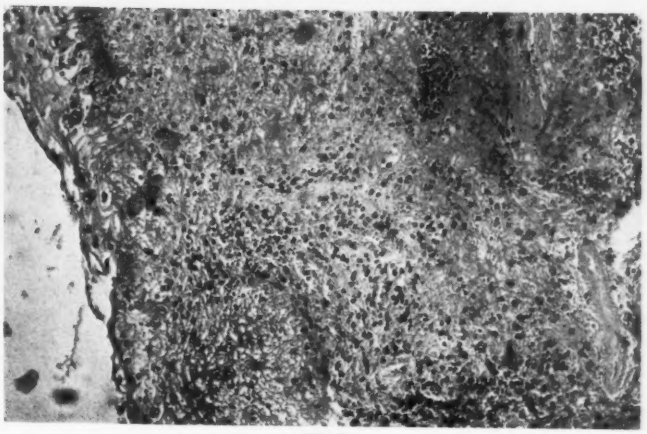

Abb. 6

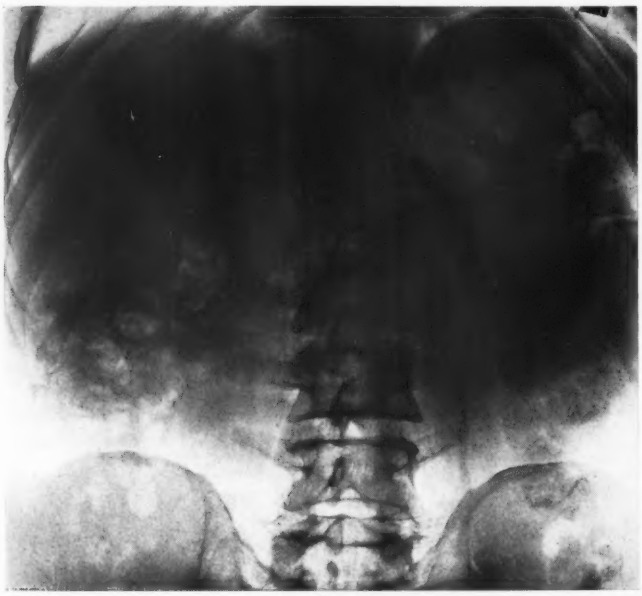

Abb. 1

Abb. 2

Abb. 3

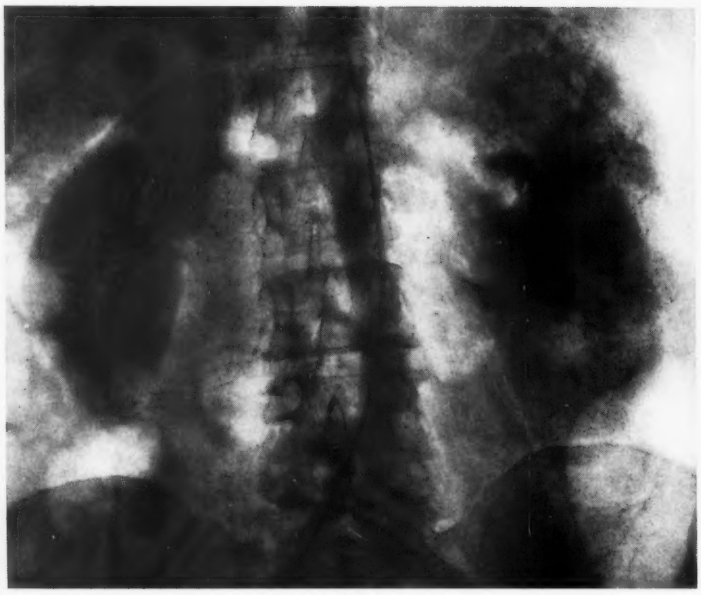

Abb. 4

Abb. 5

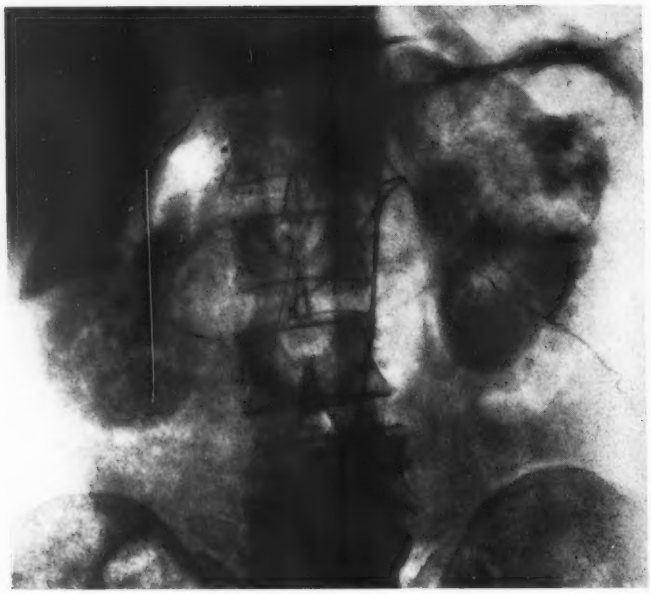

Abb. 6

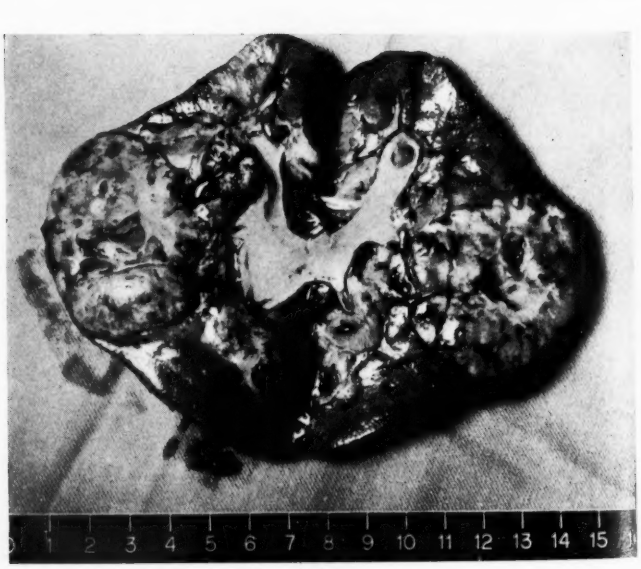

Abb. 7

andererseits der Luftsauerstoff oxydierend auf das System einwirkt. Im Gleichgewichtszustand nimmt der Farbstoff ein definiertes Potential an, welches durch das Verhältnis der vorhandenen Menge an reduzierter bzw. oxydierter Stufe charakterisiert ist. Dieses Potential nennt man das aerobe Potential des lebenden Gewebes. Die zeitliche Veränderung des Reduktionsvermögens (Reduktionsintensität) und die Belastung des Stoffwechsels mit einem Redoxindikator läßt sich ebenfalls mit der eingangs beschriebenen Anordnung optisch registrieren.

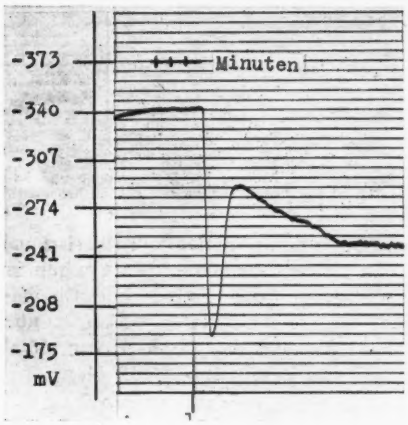

Abb. 3a

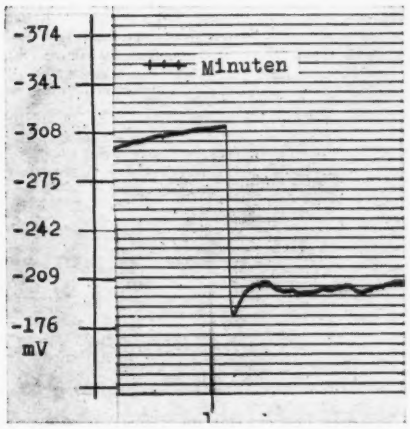

Abb. 3b

Abb. 3a und 3b: Zeitlicher Verlauf des Redoxpotentials bei Belastung von 25 ccm Konservenblut (3 Wochen alt) mit 200 γ Methylenblau (1) vor (a) und nach (b) Behandlung mit H. O. T.

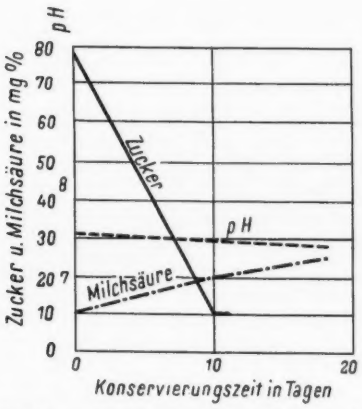

Abb. 4: Zeitliche Veränderungen von Blutzucker, Milchsäure und pH im gelagerten Blut infolge der glykolytischen Aktivität der Erythrozyten nach Bagdasarow (7)

Den zeitlichen Ablauf des Rp bei Belastung von 25 ccm menschlichem Frischblut mit 200 γ Methylenblau vor und nach Behandlung mit H.O.T. zeigen Abb. 2a und 2b. Das Blut wurde aus der Armvene entnommen, mit 2 ccm Thrombocid ungerinnbar gemacht und sofort in behandeltem (H.O.T.) und unbehandeltem Zustand gemessen. Das frische unbehandelte Blut zeigte regelmäßig nach Einstellung des aeroben Potentials auf Methylenblau eine sprunghafte Positivierung mit anschließender Negativierung. Die gleiche Methylenblauzugabe wurde im Abstand von ca. 6 Minuten mehrmals wiederholt. Man erkennt deutlich, daß mit zunehmender Belastung das Rp positiver wird, also die Reduktionsintensität des Blutes abnimmt. Nach H.O.T.-Behandlung ist der gleiche Vorgang wesentlich verstärkt. Während bei unbehandeltem Blut das Methylenblau zweimal praktisch vollständig reduziert wird, ist die Reduktionsintensität bei behandeltem Blut soweit abgeschwächt, daß bereits bei der zweiten Methylenblaubelastung das Rp auf ein positiveres Niveau ansteigt. Eine dritte wird nur noch geringfügig ausgeglichen.

Die gleichen Vorgänge, nur an Konservenblut, sind auf Abb. 3a und 3b dargestellt.

Hier wurden 25 ccm Blut wieder mit 200 γ Methylenblau versetzt. Nach Behandlung mit H.O.T. ist die Reduktionsintensität des Blutes ebenfalls abgeschwächt. Das aerobe Potential wird positiviert. Entsprechend der Lagerung des Konservenblutes (3 Wochen) hat jedoch bei dem unbehandelten Blut die Reduktionsintensität bereits erheblich abgenommen.

Lagert man das Blut über 4 Wochen, so ist häufig gegenüber Methylenblau überhaupt keine reduzierende Wirkung mehr festzustellen. Im Konservenblut ist auch der pH-Wert stets stark nach der sauren Seite (pH 6,6—6,5) verschoben. (Abb. 4 nach *Bagdasarow* [7]).

Dies beruht auf dem anfangs intensiven, jedoch im Verlauf von 3—4 Wochen allmählich erlahmenden glykolytischen Stoffwechsel der Erythrozyten. Entsprechend sinkt unter Ansteigen der Milchsäure der Glukosegehalt im Blut ab. Die zunehmende Positivierung des Rp. im Blut unter Methylenblau ist also offensichtlich ein Ausdruck für die Abnahme des Stoffwechsels bzw. der glykolytischen Aktivität der Erythrozyten. Über einen ähnlichen Vorgang bei erhöhtem Sauerstoffpartialdruck hat *Guzman Barron* vor kurzem berichtet (8).

Auf Grund dieser Messungen (in vitro) war zu vermuten, daß auch im strömenden Blut nach H.O.T.-Behandlung gewisse Veränderungen des Rp nachweisbar werden. Auf größere Blutentnahmen reagiert das Rp gewöhnlich mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Negativierung. Parallel mit dem Ausgleich der Blutdrucksenkung steigt auch das Rp wieder auf seinen Ausgangswert. Das Rp ist also eine regulierte Größe (5).

Auf eine Dauerinfusion mit einem positivierenden Redoxsystem reagiert der Organismus im allgemeinen nicht mit einer Positivierung, sondern mit einer Negativierung des Rp (Anregung der Reduktionsintensität). Durch die Reinfusion von H.O.T.-behandeltem (positiviertem) Blut könnte also eine Verschiebung des Rp in negativer Richtung erwartet werden.

Der Verlauf von Rp, Blutdruck und Atmung für Blutentnahme und Reinfusion mit und ohne H.O.T.-Behandlung ist auf Abb. 5a, 5b und 5c wiedergegeben. Man erkennt die erwähnte Negativierung bei der Entnahme des Blutes (Nr. a). Die für die Reinfusion charakteristische Positivierung ist jedoch nur bei der Verabreichung unbehandelten Blutes eindeutig nachweisbar. (Nr. b, c). Wenn auch der Unterschied nur 7 mV beträgt[4]), so läßt sich doch nicht ausschließen, daß die H.O.T.-Behandlung im chronischen Tierversuch möglicherweise über eine Verschiebung des Rp therapeutische Wirkungen ausüben könnte.

Daß Redoxsysteme oft pharmakologische Wirkungen stark beeinflussen, ist bekannt. So konnte *Hiller* Meerschweinchen, die mit Antigenen (z. B. Serum) sensibilisiert waren, mit einem Redoxsystem (Rutin) vor dem tödlichen anaphylaktischen Schock bei Reinjektion schützen. Die Antigen-Antikörper-Reaktion wird jedoch nicht ver-

[4]) Meßgenauigkeit ±1 mV.

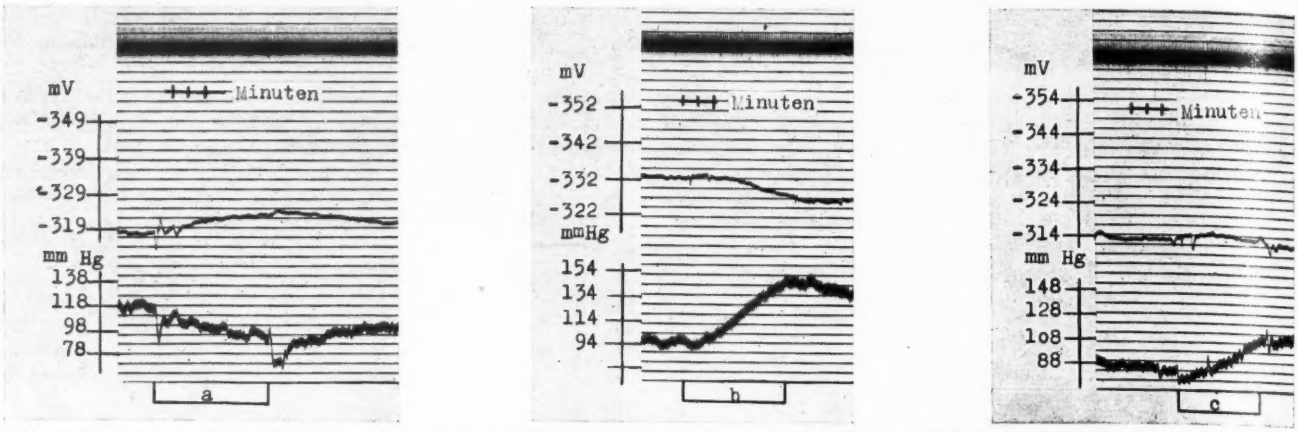

Abb. 5a, b, c: Katze, männl., Gewicht 3kg. Narkose: Pernocton i.v. Verlauf von Redoxpotential, Blutdruck und Atmung bei Blutentnahme und Reinfusion mit und ohne H.O.T.-Behandlung a) Blutentnahme 20 ccm aus A. femoralis, b) Reinfusion 20 ccm in V. femoralis, c) Reinfusion 20 ccm, mit H.O.T. behandelt, in V. femoralis

hindert, sondern läuft symptomlos ab (9). Weiter konnte *K. Ziegler* mit redoxaktiven Stoffen[5]) hauptsächlich das Asthma bronchiale beeinflussen, aber nur bei chronischer Behandlung (10). Auch das oben erwähnte Methylenblau verändert die pharmakologische Wirkung von Adrenalin und wirkt adrenolytisch (11). Schließlich zeigte *E. Ziegler* in letzter Zeit, daß allein durch Verschiebung der Redoxlage im Blut die pressorische Wirkung des als Strahlenschutzstoff bekannten SH-Körpers Dimethylcysteamin in einen depressorischen Effekt (Wirkungsumkehr) verwandelt wird (3).

Die H.O.T.-Behandlung beeinflußt also eindeutig das aerobe Potential des Blutes in vitro. Die Reduktionsintensität wird abgeschwächt. Die damit verbundene Positivierung des Blutes läßt sich auch allein durch die UV-Bestrahlung im Gerät nach *Wehrli* erzielen[6]). Ob jedoch auf diesem Wege wirklich das Rp der Gewebe und des Blutes am Patienten unter H.O.T.-Behandlung soweit verschoben werden kann, daß sich mannigfaltige therapeutische Effekte dadurch erklären ließen, erscheint uns zweifelhaft. Im akuten pharmakologischen Versuch zeigte sich gegenüber Normalblut weder eine Veränderung der pressorischen noch der depressorischen Bereitschaft, obwohl die von uns entnommenen Blutmengen im Verhältnis zur Gesamtblutmenge der Katze hoch bemessen waren (ca. 10%). Die hier beobachtbaren Veränderungen, z. B. des Adrenalinausschlags, sind die gleichen, wie sie stets bei solchen Entnahmen und Reinfusionen auftreten.

Schrifttum: 1. Wehrli, F.: Ars Med. (1954), S. 10. — 2. Wehrli, F.: V. Kongr. d. Europ. Ges. f. Hämatol., Freiburg 1955, Springer, Berlin (1956), S. 794—796. — 3. Ziegler, E.: Schweiz. med. Wschr., 87 (1957), S. 85. — 4. Marquardt, P.: Klin. Wschr., 31 (1953), S. 297. — 5. Marquardt, P. u. Ziegler, E.: Münch. med. Wschr. (1957), 18, S. 656—665. — 6. Clark, W.: zit. n. Michaelis, L.: Oxydations-Reduktionspotentiale, Springer, Berlin (1933). — 7. Bagdasarov: zit. n. Schürch, Willenegger und Knoll: Blutkonservierung und Transfusion von konserviertem Blut, Springer, Wien (1942). — 8. Guzman Barron, E. S.: Arch. Biochem. and Biophysics, 59 (1955), S. 502. — 9. Hiller, E.: Münch. med. Wschr., 92 (1950), S. 875. — 10. Ziegler, K. u. Dörle, M.: Zschr. exper. Med., 78 (1931), S. 467; vgl. auch Regli, J.: Therap. Umschau, 10 (1953), H. 2. — 11. Marquardt, P.: Thérapie, 8 (1953), S. 787.

Anschr. d. Verff.: Dr. med. V. Kapfhammer und Dr. med. E. Ziegler, Abt. f. Experimentelle Therapie der med. Fakultät d. Universität, Freiburg i. Br., Hugstetterstr. 55.

DK 615.777.5

Aus der Orthopädischen Klinik und Orthopädischen Universitäts-Poliklinik München (Direktor: Prof. Dr. med. *Max Lange*)

Extremitäten-Mißbildungen nach Leuchtgasvergiftung der Mutter

(Kasuistischer Beitrag zur Mißbildungsforschung)

von H. BETTE

Zusammenfassung: Es wird über ein Kind mit angeborenen Mißbildungen der oberen und unteren Extremitäten berichtet, und die Entstehung dieser Veränderungen mit einer Leuchtgasvergiftung ursächlich in Zusammenhang gebracht, die die Mutter in der 7. Schwangerschaftswoche erlitt.

Summary: The author reports on a child with innate malformations of the upper and lower extremities. Their origin is put into causal connection with a coal-gas poisoning which the mother suffered during the 9th week of pregnancy.

Résumé: Rapport sur le cas d'un enfant avec malformations congénitales des membres supérieurs et inférieurs: ces altérations sont ramenées à une intoxication par le gaz d'éclairage, subie par la mère dans la 7e semaine de la grossesse.

Ein 4 Monate altes Kind mit folgenden angeborenen Veränderungen kam in die Klinik zur Beobachtung: Allgemeine Hypoplasie, Klumphände, Ellenbogenbeugekontrakturen, Schultergelenksinnenrotations- und Abduktionskontrakturen beiderseits, Hüftgelenksluxation und Spitzfuß beiderseits.

An den inneren Organen fanden sich keine krankhaften Veränderungen. Geistig schien das Kind seinem Alter zu entsprechen. — Gewicht: 3600 g.

[5]) Sulfosaures Seminaphthochinonimid-methoxyphenylazeniumchlorid (Syntobiase, Wz. Schweizerhall).

[6]) Zum Übertreiben des Blutes in der Apparatur wurde in diesem Versuch Stickstoff angewandt.

Bei der Erhebung der Vorgeschichte wurde eingehend nach **erblichen Faktoren** geforscht, ohne daß etwas Greifbares eruiert werden konnte: Die Eltern des Kindes sind 20 und 26 Jahre alt, anscheinend erbgesund, waren nicht ernstlich krank, die Familie stammt aus der Umgebung von München, Beziehungen zu einem Luxationsgebiet bestehen nicht. Es ist das erste Kind nach 2jähriger Ehe.

Abb. 1: Röntgenbild re. Arm: Keine knöchernen Veränderungen. Es handelt sich also um reine Weichteilkontrakturen

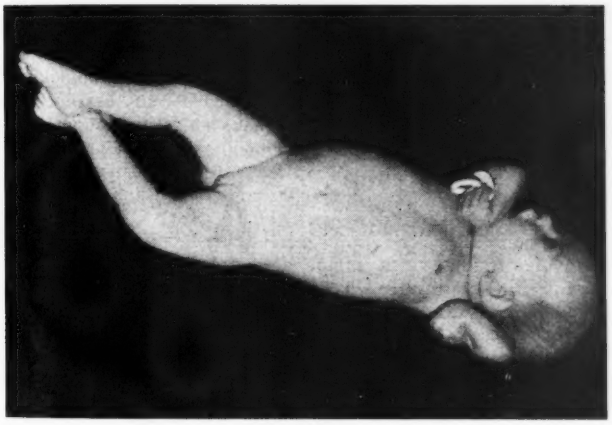

Abb. 2

Auffällig ist die **Schwangerschaftsanamnese:** Die Mutter hatte von Anfang an eine heftige Hyperemesis, daher in der 4. Schwangerschaftswoche Lungen- und Magen-Darm-Durchleuchtung ohne Ergebnis. In der 7. Schwangerschaftswoche erlitt sie eine Leuchtgasvergiftung: Es wurde ihr beim Kochen wieder übel, sie fiel ohnmächtig um, der Topf kochte über und verlöschte die Flamme. Sie habe etwa 2 Stunden bewußtlos in der Küche gelegen, während aus einer Brennstelle das Gas ausströmte. Sie wurde für 8 Tage ins Krankenhaus gebracht, danach war sie beschwerdefrei. — Die weitere Schwangerschaft verlief unauffällig. Die Geburt des Kindes erfolgte nach 7½ Monaten aus Steißlage. Das lebensschwache Kind wog 1480 Gramm und zeigte die auffälligen Deformierungen an Armen und Füßen.

Allein aus dem äußerlichen Anblick einer **Mißbildung** ist es unmöglich, auf deren Ursache zu schließen.

Auch heute noch gilt unverändert, was *Max Lange* in seiner Erbbiologie ausgeführt hat: daß viele Mißbildungen genbedingt und erblich sind. Daneben aber gewinnt, unterstützt durch zahlreiche experimentelle Untersuchungen, die Ansicht wachsende Bedeutung, daß viele angeborene Körperfehler exogen als sogenannte Gametopathien, Fötopathien bzw. Embryopathien entstehen. Als teratologische Terminationsperiode für die Mißbildungen am Skelettsystem ist die Zeit zwischen der 3. und 8. Schwangerschaftswoche anzusehen. Es können verschiedene Noxen die gleiche Mißbildung erzeugen, wenn sie zum gleichen Zeitpunkt der Keimentwicklung einwirken. Der Schaden ist um so größer, je früher die Noxe eintritt. Die Art der Schädigung scheint gegenüber dem Zeitpunkt ihres Einwirkens von untergeordneter Bedeutung zu sein.

Abb. 3: Röntgenbild der Hüftgelenke: Luxation I. Grades bds. bei erheblicher Abflachung der Pfannendächer

Als **exogene Ursachen für die Entstehung von Mißbildungen** im allgemeinen werden heute (schematisch zusammengefaßt) angeschuldigt (vgl. *Büchner, Werthemann):*

1. Infektionskrankheiten der Mutter, insbesondere Viruskrankheiten,
2. Störungen im Eibett (Uterusschleimhaut, Plazenta),
3. Störungen im Zellstoffwechsel des Keimlings, insbesondere Verhinderung der Oxydationsprozesse, ferner
4. Vitaminmangel,
5. Strahlenschäden,
6. endokrine Störungen,
7. mechanische Faktoren.

Die Familienanamnese läßt bei dem beobachteten Fall eine erbliche endogene Komponente ausschließen. Die Ursache der Mißbildung dürfte statt dessen in exogenen Ursachen zu suchen sein. Es kommen in erster Linie in Betracht die Störungen im Zellstoffwechsel und die Einwirkung von Strahlen. Die übrigen Punkte spielen hier keine Rolle.

Die kritische Zeit für **Röntgenschädigungen der Frucht** wird für die 2.—16. Woche, die schädliche Dosis zwischen 100 und 500 r angenommen *(Ottweiler).* Die Lungen- und Magen-Darm-Durchleuchtung der Mutter in der 4. Schwangerschaftswoche dürfte eine solche Strahlendosis nicht erreicht haben, sie kann daher außer acht gelassen werden. (Nach *Stumpf* beträgt die Strahlenbelastung des Patienten pro Durchleuchtungsminute 10 r, pro Magenaufnahme 5 r.)

Bei den **Stoffwechselstörungen des Keimlings,** die zu Mißbildungen führen, kommt dem Sauerstoffhaushalt eine entscheidende Rolle zu *(Büchner).* Die zur Entwicklung des Keimlings nötigen Energien werden durch Oxydationsprozesse gewonnen. Wo diese gestört werden, sei es durch Mangel an Brennmaterial (Glukose) oder Sauerstoff oder durch Blockierung des Fermentsystems der Zelle infolge Vergiftungen oder Vitaminmangel (Vitamin B_1), kommt es zu einer Fehlentwicklung.

Das der Klinik zur Beobachtung stehende Kind war in der 7. Woche seines intrauterinen Lebens durch die Leuchtgasvergiftung der Mutter mindestens für 1—2 Tage an- oder hypoxämischen Bedingungen ausgesetzt. Es ist anzunehmen,

daß seine Mißbildungen damit zusammenhängen. Ob noch eine direkte Schädigung des Keimlings durch das CO eingetreten ist, bleibt dahingestellt.

Einen ähnlichen Fall beschrieben 1954 *Giuntini* und *Corneli*. Die Mutter hatte im ersten Monat eine CO-Vergiftung, und das Kind bot neben einer allgemeinen Hypoplasie Fußdeformitäten, eine Hüftdysplasie und eine abnorme Knochenbrüchigkeit.

Corneli untersuchte die Nachkommen von CO-vergifteten Meerschweinchen und fand bei akuter Intoxikation am 20. Schwangerschaftstag schlaffe Lähmungen, bei chronischer Intoxikation vom 20. Tag bis zur Geburt eine allgemeine Hypoplasie und verschiedene Defekte der Hinterbeine.

Schrifttum: Büchner: Allgemeine Pathologie, Urban & Schwarzenberg (1956), S. 292. — Corneli: Arch. Orthop., 68 (1955), S. 411. — Lange, M.: Erbbiologie der angeborenen Körperfehler, Enke, Stuttgart (1935). — Stumpf, P.: Medizinische Strahlenkunde, München (1947), S. 28. — Ottweiler: Inaug.-Diss., München (1943). — Werthemann, A.: in Henke-Lubarsch: Handbuch d. patholog. Anatomie, IX, 6 (1955), S. 2.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Hans Bette, Orthopädische Klinik, München 9, Harlachinger Straße 12.

DK 617.57/.58 - 007.21 - 02

FÜR PRAXIS UND FORTBILDUNG

Aus der Universitäts-Hautklinik Rostock (Direktor: Prof. Dr. med., Dr. Ing. W. *Schulze*)

Die Bedeutung der Vitamine in der Dermatologie

von W. SCHULZE

Zusammenfassung: Wenn man die bisherigen klinischen Erfahrungen mit der Vitamintherapie in der Dermatologie überblickt, grenzen sich zunächst diejenigen Krankheitsbilder ab, die als klassische Avitaminosen sehr schnell auf die Vitaminbehandlung ansprechen. Hier handelt es sich also um eine reine Substitutionstherapie. Das gleiche gilt für solche Krankheitsfälle, bei denen als Folge gastro-intestinaler Störungen oder unter dem Einfluß anderer sekundärer Faktoren (Gravidität, chronische Infektionskrankheiten, antagonistisch wirkende oder die Darmflora verändernde Medikamente) Vitaminmangelsymptome aufgetreten sind.

Die Erfolge, die darüber hinaus mit der Vitaminbehandlung erzielt werden, beruhen auf einer pharmakodynamischen Wirkung und setzen die Anwendung großer Vitamindosen voraus. Vollkommene Heilung wird man auf diesem Wege nur bei einem Teil der Kranken zu erwarten haben, der prozentual oft nur als gering anzusehen ist. Am eindrucksvollsten sind zweifellos die Behandlungsergebnisse, die man mit der Vitamin-D_2-Behandlung bei der Hauttuberkulose erhält. Vielfach beschränkt sich der Therapieerfolg auf eine unvollständige und auch nur vorübergehende Beseitigung der Krankheitssymptome. Da es sich aber häufig um therapeutisch schwer zu beeinflussende Krankheiten handelt — wie z. B. bei den für das Vitamin E angegebenen Indikationen — dürfte in solchen Fällen schon ein Teilerfolg die Anwendung der hochdosierten Vitamintherapie rechtfertigen. Für den Arzt wird es nicht immer leicht sein, die Grenzen des Erreichbaren abzuschätzen. Stets sollte es aber als Richtlinie gelten, daß der Aufwand, den eine lange Zeit durchgeführte Behandlung mit hohen Vitamindosen zwei-

Summary: Clinical experiences up to now regarding vitamin-therapy in skin diseases indicate that various conditions,—so-called classical avitaminoses—which respond immediately to vitamin-therapy, should be distinguished from other responsive conditions. The effect in the above-named conditions is due to a mere substitutional therapy. Hereby included are also conditions of vitamin deficiency which develop following gastro-intestinal disorders, or under the influence of other secondary factors (such as pregnancy, chronic infections, medicaments with an antagonistic effect, or substances with impairing action on the intestinal flora).

Further successful results, obtained by vitamin therapy, are based on a pharmacodynamical effect and require the application of high vitamin doses. Complete cure by this therapy can be expected only in a small percentage of the cases. Most striking are the results in the therapy of tuberculosis of the skin by administration of high doses of vitamin D_2. In many cases, the therapeutic success is limited to an incomplete and merely temporary abolishment of symptoms. However, as these conditions are often extremely difficult to manage—for instance the indications for vitamin E therapy — a partial success seems to warrant the application of high vitamin dosages. It is often difficult for the doctor to estimate the benefit of such procedures and to realize the limits of what can be expected. The cost of such a long-continued administration of high vitamin doses should be in an adequate ratio to the good it does to the patient.

Résumé: En considérant l'expérience clinique acquise à ce jour en dermatologie par la vitaminothérapie, il se dessine tout d'abord ceux des tableaux cliniques qui, en tant qu'avitaminoses classiques, répondent promptement au traitement vitaminique. Il s'agit par conséquent ici d'une pure thérapeutique substitutive. Il en va de même pour les cas, dans lesquels des symptômes d'une carence vitaminique se sont manifestés consécutivement à des troubles gastro-intestinaux ou bien sous l'influence d'autres facteurs secondaires (grossesse, maladies infectieuses chroniques, médicaments à action antagoniste ou modificateurs de la flore intestinale).

Les heureux résultats obtenus en outre, grâce à la vitaminothérapie, reposent sur une action pharmacodynamique et supposent l'application de fortes doses de vitamines. On ne pourra s'attendre, par cette voie, à une guérison totale que chez une partie des malades qu'il conviendra souvent de considérer comme proportionellement minime. Les résultats thérapeutiques les plus impressionnants sont incontestablement ceux que l'on obtient grâce à la vitaminothérapie D_2 dans la tuberculose cutanée. Fréquemment, le résultat thérapeutique se borne à une suppression incomplète et encore seulement passagère des symptômes. Or, comme il s'agit souvent de maladies difficilement influençables par voie thérapeutique — comme par ex. dans les indications signalées pour la vitamine E — rien qu'un succès partiel justifierait dans ces cas l'institution de la vitaminothérapie à doses élevées. Pour le médecin, il ne sera pas toujours facile d'évaluer les limites de ce qui est réalisable. Il conviendrait cependant de considérer toujours comme directive que les frais, indubitablement occa-

fellos bedeutet, in einem angemessenen Verhältnis steht zu dem Nutzen, den der Kranke daraus zieht.

sionnés par un traitement de longue durée au moyen de fortes doses de vitamines, soient en proportion adéquate avec le bénéfice que le malade en tire.

Die wissenschaftlichen Fortschritte auf dem Gebiete der **biologischen Wirkstoffe** haben zu der wichtigen Erkenntnis geführt, daß zwischen Vitaminen, Hormonen und Fermenten sehr enge Beziehungen bestehen. So wissen wir, daß die Vitamine am Aufbau von Fermenten beteiligt sind und daß auch die Trennung zwischen Hormonen und Vitaminen nicht im vollem Umfange aufrecht zu erhalten ist. Es gibt Tiere, wie die Ratte und das Kaninchen, welche die Askorbinsäure selber synthetisieren können. Für diese Tiere wäre die Askorbinsäure ein Hormon, während sie für andere Tiere, die auf die Zufuhr mit der Nahrung angewiesen sind, und auch für den Menschen definitionsgemäß als Vitamin gelten muß. Zu einer Teilsynthese einzelner Vitamine ist auch der menschliche Organismus befähigt. Das trifft z. B. für das Vitamin A zu, das bei Bedarf in der Leber durch Hydrolyse und oxydative Spaltung des in der Nahrung enthaltenen β-Karotins gebildet werden kann. Auch das Vitamin D_3 kann der Körper unter Mitwirkung ultravioletter Strahlen aus dem Provitamin, 7-Dehydrocholesterin, selber herstellen, das in nicht unbeträchtlichen Mengen in der Haut nachgewiesen ist.

Vitaminmangelzustände können unter verschiedenen Voraussetzungen im Körper entstehen; zunächst einmal bei ungenügender Vitaminzufuhr mit der Nahrung infolge zu geringer Nahrungsaufnahme oder einseitiger bzw. küchentechnisch falsch zubereiteter Kost. Aber auch bei ausreichendem Vitamingehalt der Nahrung können Mangelsymptome auftreten, wenn infolge von Magen-Darm-Erkrankungen das Vitamin nicht in genügender Menge resorbiert wird, ferner wenn bei Infektionskrankheiten, in der Gravidität oder bei überwiegend kohlenhydratreicher Kost der Vitaminbedarf erhöht ist und schließlich auch dann, wenn das Vitamin, z. B. bei Leberschäden, im Stoffwechsel nicht richtig verwertet werden kann.

Anhaltspunkte für die Diagnose einer Vitaminmangelkrankheit ergeben sich aus dem Nachweis des Vitaminmangels in der Nahrung, evtl. auch aus der Herabsetzung des Vitamingehaltes im Blut und der Retention im Körper bei Belastung, ferner aus dem klinischen Bild und mit entsprechenden Vorbehalten aus dem Erfolg der Behandlung.

Bei der wichtigen Stellung, welche die Vitamine im Stoffwechsel einnehmen, ist es von vornherein zu erwarten, daß durch Störungen im Vitaminhaushalt auch das Hautorgan direkt oder indirekt in Mitleidenschaft gezogen wird. Dabei wird man zu unterscheiden haben zwischen solchen Veränderungen am Hautorgan, die allein durch den Mangel des Vitamins bedingt sind — das gilt z. B. für den Skorbut — und solchen, bei denen neben dem Vitaminmangel auch noch andere Faktoren eine pathogenetische Rolle spielen, wie z. B. bei der Pellagra.

Voll ausgebildete avitaminotische Krankheitsbilder sind bei uns selten. Trotzdem besitzen die Vitamine in der Therapie ihre unumstrittene Bedeutung, und zwar für solche Fälle, bei denen nicht Vitaminmangel in der Nahrung, sondern eine sekundär bedingte Störung im Vitaminhaushalt (erhöhter Vitaminbedarf, mangelnde Vitaminresorption) die Ursache krankhafter Zustände ist.

Wie die Forschungsergebnisse und klinischen Erfahrungen der letzten 10 Jahre gezeigt haben, ist die therapeutische Anwendbarkeit der Vitamine nicht auf die reine Substitutionstherapie bei Vitaminmangelzuständen beschränkt. Die Anwendung des Vitamin D bei der Hauttuberkulose hat den eindrucksvollen Beweis erbracht, daß durch maximale Dosierung Heilwirkungen erzielt werden können, die vorher von keinem anderen Mittel erreicht worden sind.

Das **Vitamin A,** als **Axerophthol** bezeichnet, kann, wie bereits erwähnt, vom Organismus auch aus dem Provitamin A, dem β-Karotin, gebildet werden.

Es ist sehr reichlich im Lebertran, ferner in der Säugetierleber, in Milch und Eigelb, das Karotin vor allem in grünen Pflanzen und Gemüsen enthalten. Das Vitamin A wird sehr gut resorbiert, benötigt aber zur Resorption das Vorhandensein von Gallensäure. Der tägliche Mindestbedarf an Vitamin A wird mit etwa 3000 IE angegeben.

Im Tierversuch, für den sich die Ratte besonders eignet, verursacht das Fehlen des Vitamin A Wachstumsstörungen, Xerophthalmie, ferner Verhornungen des Plattenepithels der Scheide (Kolpokeratose) und im Hoden Degeneration der Samenkanälchen. Diese Veränderungen werden als Ausdruck einer ektodermalen Systemerkrankung aufgefaßt. Damit wird auch die mangelnde Infektionsabwehr in Zusammenhang gebracht, die bei den Versuchstieren das Auftreten pyodermischer Hautveränderungen bedingt. Da diese Erscheinungen durch Vitamin-A-Zufuhr verhindert, bzw. geheilt werden können, hat man dem Vitamin A die Bezeichnung Epithelschutz- und Infektionsschutz-Vitamin gegeben.

Einwandfrei gesicherte Folgen eines Vitamin-A-Mangels beim Menschen sind die Nachtblindheit, die Xerophthalmie und die Keratomalazie. Diese Symptome sind nicht die einzigen äußerlich sichtbaren Manifestationen des Vitamin-A-Mangels, denn es kann als feststehend gelten, daß beim Menschen durch Vitamin-A-Mangel auch Verhornungsstörungen an der Haut auftreten können, und zwar follikuläre Keratosen, die vorzugsweise an den Streckseiten der Extremitäten, im Glutaealbereich und am Nacken lokalisiert sind.

Als erster hat *Pillat* im Jahre 1927 das gemeinsame Auftreten follikulärer Keratosen und Augensymptome in China beobachtet, wo in einem Winterlager von 3000 unterernährten Soldaten 209 diese Erkrankungen aufwiesen. Später haben dann *Frazier und Hu* über eine Anzahl ähnlicher Fälle berichtet, die sich besonders auf die Altersgruppen 30—50 Jahre verteilten, während bei Kindern und älteren Personen, die durch Vitaminmangel bedingten Augenveränderungen und follikulären Hyperkeratosen nur selten festgestellt wurden.

Die auf Grund der tierexperimentellen Befunde angenommene Funktion des Vitamin A als Epithelschutzvitamin hat den Anlaß gegeben, bei den verschiedensten Hautkrankheiten Bestimmungen des Vitamin-A- und Provitamin-A-Gehaltes im Blut vorzunehmen. Dabei zeigte sich, daß schon bei Normalen recht erhebliche Schwankungen vorkommen. Die Ergebnisse bei Hautkranken waren ebenfalls uneinheitlich. Von einigen Autoren *(Kühnau und Luniatschek)* wurden niedrige Werte beim Ekzem und bei der Psoriasis gefunden, und *Marchionini* hält es für möglich, daß das Hautleiden, wenn es, wie z. B. bei einer Erythrodermie, sehr ausgedehnt ist, von sich aus den Vitamin-A- und Karotingehalt des Serums senken kann. Er hat bei experimentell mit Höhensonne erzeugter Dermatitis vorübergehend einen Abfall des Vitamin-A- und Karotingehaltes des Serums beobachtet und nimmt an, daß er Ausdruck einer Störung der Leberfunktion ist.

Im Schrifttum liegen zwar einige Angaben über therapeutische Erfolge mit Vitamin A bei der Psoriasis und beim Ekzem vor *(De Luca, Gross, Charpy)*. Sehr überzeugend sind diese Ergebnisse aber nicht, denn es ist immer nur ein relativ kleiner Prozentsatz der Kranken, der auf die Behandlung anspricht.

Eher könnte man sich schon vorstellen, daß das Vitamin A bei solchen Dermatosen wirksam ist, bei denen eine Hyper- bzw. Dyskeratose das wesentliche Krankheitssymptom darstellt, wie z. B. bei der Ichthyosis vulgaris und dem Morbus *Darier*.

Um bei diesen hereditären Krankheiten Erfolge zu erzielen, muß man das Vitamin A in sehr hohen Dosen (100 000 bis 300 000 IE täglich) anwenden und es lange Zeit hindurch geben. Erscheinungsfreiheit erreicht man auch dann nur in den seltensten Fällen, und früher oder später stellt sich nach dem Absetzen der Behandlung der alte Zustand wieder ein. Für

einen Vitamin-A-Mangel liegt weder bei der Ichthyosis vulgaris noch beim Morbus *Darier* ein Anhalt vor. Die Therapieerfolge dürften vielmehr auf die pharmakodynamische Wirkung der hohen Vitamin-A-Dosen zurückzuführen sein, durch die sich auch bei manchen anderen Dermatosen, wie z. B. der Keratosis pilaris, der Pityriasis rubra pilaris und den senilen Keratosen eine gewisse Rückbildungstendenz erklären ließe. Auch Leukoplakien sollen sich durch hohe Vitamin-A-Gaben günstig beeinflussen lassen. Es werden allerdings bei Leukoplakien der Vulva auch Verschlimmerungen erwähnt *(Lützenkirchen)*.

Da in der Pathogenese der Acne vulgaris die Verhornungsvorgänge am Follikel eine wesentliche Rolle spielen, wäre auch bei dieser Krankheit eine günstige Wirkung des Vitamin A durch seine verhornungshemmenden Eigenschaften denkbar. Der Wert des Vitamin A für die Aknebehandlung wird aber sehr unterschiedlich beurteilt. Neuerdings haben *Kalkoff und Conraths* über sehr günstige Ergebnisse berichtet, die sie bei leichter und mittelschwerer Acne vulgaris mit täglichen Gaben von anfangs 200 000 IE, später 100 000 IE Vitamin A bei 25 Mädchen in einem Fürsorgeheim erzielten. Die Verabfolgung des Vitamins geschah unter Aufsicht und die Erfolge waren ausnahmslos gut, stellten sich allerdings erst nach mehreren Wochen bzw. Monaten ein. Nach Absetzen der Behandlung kam es jedoch wieder zu Rezidiven.

Von manchen Autoren wird als Erklärung für die günstige Wirkung hoher Vitamin-A-Dosen auf die Akne auch ein Einfluß auf die Sexualhormone möglicherweise über den Hypophysenvorderlappen angenommen. So glauben *Adam und Nikolowski* aus der Abnahme der 17-Ketosteroidausscheidung bei Vitamin-A-Belastung auf eine Drosselung der Nebennierenrindentätigkeit und der Hodenfunktion schließen zu können. Der günstige Einfluß des Vitamin A käme dann durch eine Abschwächung der Androgenwirkung auf die Talgdrüsen zustande. Andererseits liegen tierexperimentell auch Hinweise für einen Antagonismus zwischen Vitamin A und dem Follikelhormon vor (Aufhebung bzw. Unterdrückung des Schollenstadiums an der Vagina der kastrierten Ratte durch große Vitamin-A-Dosen). Wenn dieser Antagonismus auch beim Menschen vorhanden ist, müßte er sich nachteilig auf die Acne vulgaris auswirken. Dieser Antagonismus zwischen Vitamin A und dem Follikelhormon wird auch als Erklärung für gewisse Erfolge bei der Behandlung des Morbus Raynaud mit hohen Vitamin-A-Dosen in Erwägung gezogen. Dabei wird angenommen, daß es beim Morbus Raynaud unter dem Einfluß von Östrogenen zu Intimaverdickungen kommt *(Ratschow)* und daß hohe Vitamin-A-Dosen dem entgegenwirken.

Wie schwierig es ist, die biologischen Vorgänge bei der Behandlung mit hohen Vitamin-A-Dosen im einzelnen und in ihrer Gesamtheit zu erfassen, wird ersichtlich, wenn man bedenkt, wie viele Angriffsmöglichkeiten für das Vitamin A gegeben sind. So besteht ein Antagonismus zwischen Vitamin A und Vitamin B_1, beide sind aber wiederum Antagonisten des Vitamin D. Auch dem Thyroxin gegenüber wird ein Antagonismus des Vitamin A angenommen, von manchen allerdings auch bestritten. Vitamin A fördert die Glykogenablagerung in der Leber und übt damit eine gewisse Leberschutzwirkung aus. Es beeinflußt die Oxydationsreduktionsvorgänge im Zellstoffwechsel, es greift in den Fett- und Kohlehydratstoffwechsel und auch in den Phosphatid-, Cholesterin- und Purinstoffwechsel ein. Bei therapeutischer Verabfolgung von großen Vitamin-A-Dosen soll eine Verarmung der Nebennierenrinde an Vitamin C eintreten. Deshalb wird von manchen Seiten angeraten, gleichzeitig auch reichlich Vitamin C zuzuführen.

Die Verträglichkeit des Vitamin A muß als recht gut bezeichnet werden, denn Intoxikationserscheinungen kommen bei den üblichen Dosen kaum vor. Bei extrem hoher Dosierung (2 bis 4 Mill. E täglich) sind Appetitlosigkeit, Übelkeit, Schwindelgefühl, erhöhte Reizbarkeit und von seiten der Haut Schuppenbildung und Rhagaden an den Lippen beobachtet worden. Auch Knochenschmerzen, Leberschwellungen und Fieber können auftreten. Nach Absetzen der Behandlung verschwinden die Nebenerscheinungen.

Von den Vitaminen der B-Gruppe sei zunächst das **Vitamin B_1 (Aneurin, Thiamin)** kurz erwähnt.

Das Vitamin B_1 spielt als Pyrophosphorsäureester im Kohlehydratstoffwechsel eine wichtige Rolle. Als Ko-Ferment der Carboxylase und der Dehydrase ermöglicht es den Abbau der Brenztraubensäure und anderer Ketosäuren und vermittelt Azetylierungen, die für physiologische Aufgaben und zur Entgiftung gewisser Arzneimittel unentbehrlich sind. Durch Hemmung der Cholinesterase wird die Azetylcholinwirkung verstärkt. Vitamin-B_1-Mangel führt zu degenerativen Veränderungen an Nerven und Muskeln.

Das klassische Krankheitsbild der B_1-Avitaminose ist die Beriberi. Unmittelbare Beziehungen des Vitamin B_1 zur Haut bestehen nicht. Hauptindikationsgebiet für die Behandlung mit Vitamin B_1 sind neuritische und polyneuritische Erscheinungen, z. B. beim Zoster und bei Sulfonamidüberdosierung. Ferner kann es zur Schmerzbekämpfung beim Morbus *Raynaud* und bei Tabes dorsalis herangezogen werden. Man gibt das Vitamin B_1 in täglichen Dosen von 100—200 mg. Als Nebenwirkung können vor allem bei i.v. Injektion hoher Dosen Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von Urtikaria und Asthmaanfällen auftreten.

Das **Vitamin B_2 (Laktoflavin, Riboflavin)** ist nur in phosphorylierter Form wirksam.

Die Lactoflavin-Phosphorsäure steuert als Ko-Ferment des gelben Atmungsfermentes die Oxydoreduktionsprozesse der Zellen. Sie spielt außerdem eine bedeutende Rolle bei den im intermediären Stoffwechsel so außerordentlich wichtigen Phosphorylierungsvorgängen. Sie vermittelt durch Phosphorylierung die Resorption der Fette und beschleunigt den Umbau der Kohlehydrate. Die Lactoflavin-Phosphorsäure nimmt somit im intermediären Stoffwechsel eine Schlüsselstellung ein. Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel haben außerdem gezeigt, daß dem Lactoflavin eine diuretische Wirkung zukommt, die mit einer Steigerung der Kochsalzausscheidung und einer Retention von Kalium einhergeht.

Primärer Vitamin-B_2-Mangel kommt praktisch nicht vor, da das Lactoflavin ausreichend in der Nahrung vorhanden ist. Mangelsymptome können bei Resorptionsstörungen infolge von Magen-Darm-Erkrankungen, bei erhöhtem Vitaminbedarf z. B. in der Gravidität oder im Verlaufe von Infektionskrankheiten auftreten. Als Lactoflavinmangelerscheinungen werden bestimmte Hautveränderungen im Bereich des Mundes angegeben, die mit Trockenheit der Mund- und Rachenschleimhaut einhergehen und von Störungen der Magen-Darm-Funktion begleitet sind. Sie treten auf unter dem Bilde der Cheilosis mit Einrissen an den Lippen und tiefen nässenden Rhagaden an den Mundwinkeln. Es ist aber nicht berechtigt, jede Form von Faulecken, Perlèches, als Folge eines Vitamin-B_2-Mangels aufzufassen und dementsprechend zu behandeln. Sehr häufig sind die Faulecken bakteriell oder mykotisch bedingt und werden durch Speichelfluß und mechanische Insulte (Prothesenträger!) unterhalten.

Nach *Frankland* sollen die von ihm in Indien bei einer großen Zahl von Kriegsgefangenen (551 von 1371) beobachteten Hauterkrankungen im Bereich des Skrotums auf einen Vitamin-B_2-Mangel zurückzuführen sein. Sie beginnen mit einer trockenen Dermatitis, die sich vom Skrotum auch auf die Penishaut, die Damm- und die Analgegend ausdehnen und in ein nässendes Stadium mit stark entzündlichen Erscheinungen und ödematösen Schwellungen übergehen kann. Auch ulzeröse Veränderungen mit Skrotumgangrän und tödlichem Ausgang sind dabei beschrieben worden. Dieses Krankheitsbild ist sonst nicht bekannt. Ob man gewisse Fälle chronischer Skrotalekzeme und Balanitiden, die durch Lactoflavin günstig beeinflußt werden konnten *(Wulf)*, als Abortivform dieser Krankheit auffassen kann, sei dahingestellt. Sie müßten dann ohne jegliche Lokalbehandlung in kurzer Zeit zur Abheilung zu bringen sein. Eine genügend kritische Einstellung vorausgesetzt, wird nach dem Versagen örtlicher Behandlungsmaßnahmen gegen einen Therapieversuch mit Lactoflavin bei Skrotalekzemen und Balanitiden unklarer Ätiologie nichts einzuwenden sein.

Es liegen ferner Einzelbeobachtungen über die erfolgreiche Behandlung mit Lactoflavin, z. T. in Kombination mit den anderen Vitaminen des B-Komplexes bei akuten universellen Dermatitiden vor, so daß auch für diese Indikation die Anwendung der entsprechenden Vitaminpräparate berechtigt sein dürfte, wenn durch begleitende gastro-intestinale Störungen oder andere Einflüsse die Möglichkeit eines Vitaminmangels gegeben ist. Über Nebenwirkungen des Lactoflavins ist nichts bekannt.

Die in dermatologischer Beziehung wichtigste Komponente des Vitamin-B-Komplexes ist das **Nikotinsäureamid.**

Es ist ebenfalls ein Bestandteil verschiedener Dehydrasen und spielt vor allem bei den Dehydrierungsvorgängen im Kohlehydratstoffwechsel eine Rolle. Es wird außerdem auch angenommen, daß es an der Synthese des Protoporphyrins und an dem Einbau des Eisens in das Porphyringerüst beteiligt ist.

Das Nikotinsäureamid ist das bekannte Heilmittel gegen die Pellagra und wird auch als PP-Faktor (pellagra-preventive factor) bezeichnet. Früher hat man die Pellagra als eine reine Vitaminmangelkrankheit aufgefaßt und sie auf die ausschließliche Ernährung mit Mais zurückgeführt. Das trifft sicher nicht zu, denn die Pellagra kommt auch in Gegenden vor, wo kein Mais gegessen wird. Aus neueren Untersuchungen von *Krehl, Sarma, Teply und Elvehjen* weiß man, daß das Auftreten der Pellagra bei einseitiger Maisernährung auf einem Mangel an Tryptophan beruht, das vom Organismus in Nikotinsäure übergeführt werden kann. Der Vitaminmangel ist zweifellos ein entscheidender Faktor bei der Entwicklung des Krankheitsbildes, aber nicht der einzige.

Klinisch ist die Pellagra durch 3 Hauptsymptome gekennzeichnet: Die Lichtüberempfindlichkeit der Haut, die gastrointestinalen Störungen (Appetitlosigkeit, Achylie, Darmkoliken, Durchfälle) und Störungen von seiten des Zentralnervensystems mit neurologischen Befunden und psychischen Symptomen, wie Verwirrtheit, Erregungszuständen, Depressionen, die das Bild der Pellagrapsychose darstellen.

Abb. 1: Pellagra

Charakteristisch für die Hautveränderungen sind die vorwiegend an den belichteten Hautstellen, und hier besonders an den Handrücken, auftretenden Erytheme, die später in eine braunrote Pigmentierung übergehen. Die Haut wird rauh und neigt zur Schuppenbildung und zur Hyperkeratose. Auch Blasenbildung kommt vor. Im Bereich der Nasolabialfalte werden follikuläre Hyperkeratosen in Form von Hornkegelbildungen beschrieben. Die Lokalisation am Hals hat die bekannte Bezeichnung *Casal*sches Halsband erhalten, ist aber nicht allzu häufig.

Die Krankheitserscheinungen können durch die Komponenten des Vitamin-B-Komplexes geheilt werden. Das Nikotinsäureamid hat an der Heilung sicher den größten Anteil, reicht aber nicht immer aus, um alle Symptome zu beseitigen.

Abb. 2: Pellagra

Die Pellagra kommt in sporadischen Fällen auch bei uns vor und darf bei den diagnostischen Erwägungen nicht außer acht gelassen werden, zumal damit gerechnet werden muß, daß die Symptomentrias der Pellagra nicht immer voll ausgebildet ist. Die Ursache für das sporadische Auftreten der Pellagra können Resorptionsstörungen infolge von Magen-Darm-Erkrankungen oder einseitige Diät bzw. abnorme Eßgewohnheiten sein, wobei auch an die Mitwirkung zusätzlicher Faktoren, die den Vitaminhaushalt belasten (Alkohol, Medikamente) zu denken wäre.

Abb. 3: Pellagra. Weitgehende Rückbildung der Hauterscheinungen nach 10tägiger Behandlung mit Nikotinsäureamid

Nach einer Zusammenstellung aus der Rostocker Medizinischen Klinik und der Nervenklinik sind in den Jahren 1949 bis 1952 neun Pellagrafälle beobachtet worden, bei denen die psychischen Veränderungen und intestinalen Störungen im Vordergrund standen.

Einen eigenen Krankheitsfall zeigen die Abb. 1 und 2. Es handelt sich um eine 33j. Patientin, bei der die Pellagra wohl z. T. auf eine mengenmäßig unzureichende und einseitige Ernährung unter Bevorzugung von Kohlehydraten zurückzuführen sein dürfte. Außerdem bestand bei der Patientin eine anazide Gastritis. Begünstigend für das Auftreten der Pellagra mag auch eine Gravidität gewirkt haben, von der sich die Patientin seit dem 8 Monate zurückliegenden Partus nicht recht erholt hatte. Schon seit längerer Zeit waren bei ihr Wesensveränderungen aufgetreten, die sich in einer Teilnahmslosigkeit gegenüber der Umwelt und mangelnden Fürsorge für ihre Kinder äußerte. Bei der Aufnahme in die Klinik befand sich die Patientin in einer ausgesprochen depressiven

Stimmungslage. Sie machte einen teils apathischen, teils verängstigten Eindruck. Von seiten der Haut bot sich das typische Bild der Pellagra. Es bestanden scharf begrenzte Erytheme an den Händen und im Gesicht. An den Händen hatte die Haut eine pergamentartige Beschaffenheit angenommen und zeigte Neigung zur Schuppenbildung. Im Bereich der Nase und der Nasolabialfalten traten die für die Pellagra charakteristischen Hyperkeratosen in Form von Hornpfropfbildung sehr deutlich hervor.

Unter der Behandlung mit Nikotinsäureamid (2mal tgl. 100 mg i.m.) und eiweißreicher Kost bildeten sich die Hauterscheinungen sehr schnell zurück (vgl. Abb. 3) und auch psychisch zeigte sich ein deutlicher Wandel. Die Patientin war sehr viel aufgeschlossener und mitteilsamer geworden.

Die Heilerfolge bei der Pellagra und die Feststellung, daß das Nikotinsäureamid die Eigenschaft besitzt, die bei der Pellagra vermehrt auftretenden lichtsensibilisierenden Porphyrine zum Verschwinden zu bringen, haben den Anlaß gegeben, das Nikotinsäureamid auch beim Erythematodes therapeutisch zu erproben. Auch beim Erythematodes wird der Lichteinwirkung eine pathogenetische Bedeutung zugesprochen und bei manchen Fällen ist auch eine erhöhte Porphyrinausscheidung im Harn festgestellt worden. Es wurden aber nur vereinzelt günstige Erfolge mit Nikotinsäureamid beim Erythematodes gesehen, so z. B. von *Keining* und von *Kühnau*, in den meisten Fällen hat das Nikotinsäureamid jedoch versagt.

Als Nebenerscheinungen der Nikotinsäureamidbehandlung werden Appetitlosigkeit, Erbrechen, Durchfälle, Speichelfluß und metallischer Geschmack sowie Müdigkeit und Schwindelanfälle angegeben.

Das **Vitamin B_6, Pyridoxin,** dessen biologische Bedeutung vorwiegend auf dem Gebiete des Aminosäurestoffwechsels liegt, ist ebenso wie das Nikotinsäureamid ein Pyridinabkömmling.

Man hat ihm die Bezeichnung Adermin gegeben, die für den Dermatologen recht verheißungsvoll klingt, sich aber nur auf die Heilwirkung bei Hautveränderungen bezieht, die im Tierversuch durch Vitamin-B_6-freie Ernährung hervorgerufen werden. Bei den Versuchstieren (Ratten) kommt es zunächst an den Pfoten, später auch an den Ohren, Augen und Schnauze zu Entzündungserscheinungen mit Haarausfall, Hautabschilferung und Krustenbildung, die durch Aderminzufuhr wieder beseitigt werden können.

Über eine Heilwirkung des Adermins bei menschlichen Hauterkrankungen ist nichts Sicheres bekannt. Therapieversuche bei der Acne vulgaris und der Rosazea sollen günstig ausgefallen sein, bedürfen aber der Bestätigung. In Dosen von 1- bis 3mal 100 mg täglich wird das Pyridoxin zur Behandlung des Röntgenkaters und der Nebenerscheinungen bei der INH-Therapie empfohlen, die auf eine Antivitaminwirkung des INH gegenüber dem Vitamin B_6 zurückgeführt werden *(Thedering)*.

Auch die **Pantothensäure,** die als Bestandteil des Koenzyms A für Azetylierungsvorgänge benötigt wird, ist ein Vitamin, das nach den Beobachtungen im Tierexperiment für den Dermatologen von Bedeutung sein könnte.

Mangel an Pantothensäure ruft bei Kücken eine Dermatitis hervor, die durch Pantothensäurezufuhr wieder geheilt wird. Interessanter sind aber die Befunde bei Mäusen und Ratten. Wenn man Mäuse pantothensäurefrei ernährt, kommt es neben dermatitischen Veränderungen zum Haarausfall und bei schwarzen Mäusen zur Graufärbung der Haare. Durch Pantothensäuregaben werden diese Erscheinungen wieder behoben.

Beim Menschen werden Haarausfall und Ergrauen der Haare durch Pantothensäure nicht beeinflußt.

Die **Folsäuregruppe (Folinsäure, Folsäure)** wird ebenfalls zum Vitamin B-Komplex gerechnet und findet therapeutisch Anwendung bei megaloblastischen Anämien. Auch die Haut- und Schleimhauterscheinungen bei der Sprue sprechen auf Folinsäure gut an. Es hat sich neuerdings auch herausgestellt, daß die Folsäure mit gutem Erfolg zur Behandlung der Psoriasis herangezogen werden kann *(Bommer)* Die Behandlung mit 3 × 5 mg Folsäure täglich per os muß über Monate fortgesetzt werden, und führt auch nach unseren Erfahrungen ohne Lokalbehandlung bei etwa 40—50% der Fälle zur Abheilung oder doch weitgehenden Rückbildung der Psoriasis. Allerdings darf man auch von diesem Mittel nicht mehr als einen symptomatischen Erfolg erwarten. Die Rezidivneigung bleibt bestehen.

Der normale Bedarf des Organismus an Folsäure, die anscheinend bei der Oxydation aromatischer Aminosäuren und im Nukleinsäurestoffwechsel eine wichtige Rolle spielt, wird weitgehend aus der Darmsynthese durch die Intestinalflora gedeckt.

Das **Vitamin B_{12}** sei hier nur der Vollständigkeit halber angeführt. Es hat als Antiperniziosafaktor seinen Anwendungsbereich in der inneren Medizin. Die bisher auf dermatologischem Gebiet vorliegenden therapeutischen Ergebnisse mit Vitamin B_{12} sind so unterschiedlich, daß sich daraus keine einwandfreie Indikation ableiten läßt.

Im Zusammenhang mit der Vitamin B-Gruppe soll zunächst noch das **Vitamin H,** das **Biotin,** besprochen werden, das gemeinsam mit den Vitaminen des B-Komplexes als Wuchsstoff in der Hefe vorkommt. Im Organismus wird es von der Darmflora synthetisiert.

Biotinmangelerscheinungen sind beim Erwachsenen extrem selten. Sie können beim Genuß sehr großer Mengen rohen Eiweißes auftreten, weil darin ein Protein, das Avidin, enthalten ist, welches das Biotin bindet. Das Avidin entfaltet dabei eine Antivitaminwirkung und führt das Biotin in eine Substanz über, welche die Vitamineigenschaften nicht mehr besitzt. Eine von *Williams* beobachtete exfoliative Erythrodermie, die nach täglichem Genuß von 10—12 rohen Eiern aufgetreten war und durch Biotin in kurzer Zeit zur Abheilung kam, wird von ihm auf Vitaminmangel zurückgeführt.

Die Bezeichnung „Hautfaktor" verdankt das Biotin seiner heilenden Wirkung bei den sog. seborrhoischen Hautveränderungen, die bei Ratten auftreten, wenn sie eiweißreich ernährt werden. Als erste Symptome zeigen sich nach 4—6 Wochen dermatitische Veränderungen im Bereich der Schnauze, Erosionen in den Axillen und Leistenbeugen und eine Blepharitis. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer ausgedehnten Schuppenbildung. Die Haare werden glanzlos und fallen aus. Schließlich gehen die Tiere unter Gewichtsabnahme, Neigung zu Pneumonien, Durchfällen und Lähmungen ein.

Es ist verständlich, daß diese tierexperimentellen Befunde sehr bald von dermatologischer Seite zum Anlaß genommen worden sind, die Frage zu prüfen, ob das Biotin auch bei bestimmten Hautkrankheiten des Menschen, insbesondere beim seborrhoischen Ekzem eine Heilwirkung besitzt. Die vorliegenden Ergebnisse sind aber nicht sehr ermutigend. Am ehesten sind noch Therapieerfolge beim seborrhoischen Ekzem des Kleinkindes und der Erythrodermia desquamativa *Leiner* der Säuglinge zu erwarten, weil hier die Möglichkeit eines Biotinmangels gegeben sein könnte.

Das **Vitamin C,** die **Askorbinsäure,** war das erste Vitamin, dessen chemische Konstitution aufgeklärt werden konnte.

Der normale Askorbinsäuregehalt des Blutes liegt bei 0,6 bis 2,5 mg%. Zur Aufrechterhaltung dieser Konzentration ist eine tägliche Zufuhr von etwa 50—75 mg Vitamin C erforderlich. Die Askorbinsäure bildet zusammen mit der Dehydroaskorbinsäure ein Redoxsystem. An diese Eigenschaften sind vermutlich die wichtigsten biologischen Wirkungen geknüpft. Auffallend ist, daß die Askorbinsäure in den endokrinen Drüsen sehr reichlich vorkommt. Man vermutet daher, daß sie als Zellaktivator irgendwie an der Hormonbildung beteiligt ist. Für die Nebennieren, sowohl für die Rinden als auch für die Markfunktion, ist eine synergistische Wirkung der Askorbinsäure nachgewiesen. Sie dürfte hinsichtlich des Adrenalins wohl auf einer Hemmung der Oxydation beruhen. Unter ACTH-Wirkung und im Stress kommt es im Zusammenhang mit der Funktionssteigerung der Nebennierenrinde zu einem beträchtlichen Absinken ihres Vitamin-C-Gehaltes.

Auch für bestimmte Fermente, z. B. die Katalase, das Kathepsin und die Arginase hat man eine aktivierende Wirkung der Askorbinsäure festgestellt. Andere Fermentreaktionen, darunter auch die Dopa-Reaktion, werden durch die Askorbinsäure gehemmt. Damit könnte vielleicht die verschiedentlich angegebene, allerdings nicht sicher erwiesene Fähigkeit der Askorbinsäure zur Depigmentierung zusammenhängen.

Die voll ausgebildete Vitamin C-Avitaminose, der Skorbut, ist bei uns außerordentlich selten. Zu einem Vitamin-C-Defizit kann es aber kommen, wenn durch chronische Infektionskrankheiten, durch die Gravidität oder durch schwere körperliche Arbeit ein erhöhter Vitamin-C-Verbrauch entsteht oder wenn bei lange fortgesetzten Diätkuren die Vitamin-C-Zufuhr unzureichend ist. Auch gewisse Medikamente wie Salizylate, Barbiturate, Sulfonamide u. a. können infolge einer gesteigerten Ausscheidung der Askorbinsäure durch die Nieren die Ursache für einen erhöhten Vitamin-C-Bedarf sein.

Aus dieser Aufzählung der Möglichkeiten für eine negative Vitamin-C-Bilanz ergibt sich eine sehr dehnbare Indikation, und es wird dem Arzt überlassen bleiben, im Einzelfall zu entscheiden, ob eine zusätzliche Vitamin-C-Behandlung wirklich erforderlich ist oder nicht. Die „Gefahr", des Guten etwas zu viel zu tun, ist gerade beim Vitamin C recht groß.

Auf dermatologischem Gebiet bedient man sich des Vitamin C zur unterstützenden Behandlung bei ausgedehnten und hartnäckigen Pyodermien, bei Intoxikationserscheinungen durch Medikamente (z. B. Salvarsan) und bei ausgedehnten Verbrennungen. Anscheinend übt das Vitamin C abgesehen von seiner antiskorbutischen Wirkung auch einen günstigen Einfluß auf andere hämorrhagische Diathesen aus, z. B. auf die Purpura rheumatica. Auf welchem Wege diese Wirkung zustande kommt, ist nicht sicher bekannt. Auch bei der Psoriasis arthropathica wird von *Stühmer* Vitamin C in hohen Dosen als zusätzliches Therapeutikum empfohlen. Neuerdings wurde von *Degos* über gute Erfolge durch die Vitamin-C-Behandlung (täglich 1,5 g i.v.) beim Erythema induratum Bazin berichtet, die von *Marchionini und Nasemann* nach Verabfolgung von täglich 3 g Vitamin C (2 g oral, 1 g i.v.) über längere Zeit bestätigt werden konnten.

Das **Vitamin D,** das schon als antirachitisches Vitamin der Medizin unschätzbare Dienste geleistet hat, ist durch die therapeutischen Erfolge bei der Hauttuberkulose, vor allem beim Lupus vulgaris, auch für die Dermatologie zu einem außerordentlich wertvollen Heilmittel geworden *(Charpy, Fanielle und Dowling).* Die Behandlung muß über lange Zeit fortgesetzt werden, auch noch über die klinische Abheilung hinaus, denn es hat sich bei der histologischen Untersuchung gezeigt, daß äußerlich erscheinungsfreie Lupusnarben häufig noch virulente Tuberkelbazillen enthalten, die zu Rezidiven führen können. Nach dem Schema von *Charpy* sind für die Behandlung der Hauttuberkulose in der 1. Woche 3mal 15 mg Vitamin D_2, in der 2.—5. Woche je 2mal 15 mg D_2 und dann wöchentlich 1mal 15 mg (600 000 IE) Vitamin D_2 vorgesehen. Manche Autoren geben geringere, andere auch höhere Dosen, so z. B. *Pogorzelski und Miedzinski,* die täglich 150 000 IE Vitamin D_2 verabfolgen und die Behandlung auf 3 Jahre ausdehnen. Sie erzielten damit beim Lupus vulgaris nach Abzug der Rezidive eine Heilungsquote von rund 40%.

Kontraindikationen stellen Nierenerkrankungen und Arteriosklerose dar und außerdem muß mit der Gefahr der Aktivierung einer Lungentuberkulose gerechnet werden. Die Behandlung der Hauttuberkulose mit hohen Vitamin-D_2-Dosen erfordert eine laufende ärztliche Überwachung, bei der neben Urinuntersuchungen (Eiweiß, Sediment), Nierenfunktionsprüfungen und Reststickstoffbestimmungen im Blut, auch Kontrollen des Blutbildes, der BKS und des Blutdruckes sowie Röntgenuntersuchungen der Lungen vorgenommen werden müssen. Auch auf Zahnkaries ist zu achten. Ein schneller Anstieg der BKS und ein Abfall des Leukozytenindexes weisen auf Intoxikationserscheinungen hin, die sich subjektiv u. a. in Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen, Durchfall, Mattigkeit, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen und Durstgefühl äußern. Zuweilen können die toxischen Symptome von seiten der Nieren auch ganz plötzlich auftreten, ohne daß nennenswerte subjektive Störungen vorausgehen. Auch Todesfälle im urämischen Koma sind beobachtet worden.

Auf die Behandlung mit hohen Vitamin-D_2-Dosen sprechen von den Hauttuberkulosen der Lupus vulgaris und die Tuberculosis cutis verrucosa am besten an. Auch bei der Tuberculosis cutis colliquativa hat sich die Vitamin-D_2-Behandlung bewährt, nicht sehr befriedigend sind dagegen die Ergebnisse beim Erythema induratum und beim papulo-nekrotischen Tuberkulid. Beim Morbus *Boeck* sind teils gute Erfolge, teils aber auch vollständige Versager beschrieben worden. Wir haben bei unseren Kranken, die wegen Morbus *Boeck* mit Vitamin D_2 behandelt wurden, wohl eine gewisse Besserung, aber keine Heilung feststellen können. Das Granuloma annulare und der Erythematodes sind für die Vitamin-D_2-Behandlung nicht geeignet.

Außer bei der Hauttuberkulose und den ihr nahestehenden Krankheiten ist das Vitamin D_2 auch bei den verschiedensten Dermatosen angewandt worden, ohne daß sich hier eine klare Indikation abgezeichnet hätte. *Marchionini* empfiehlt das Vitamin D_2 für die Behandlung der Erythrodermien und der Psoriasis. Bei der Psoriasis beträgt die Dosierung 3mal 10 mg in den ersten 2—4 Wochen, dann 2mal 10 mg wöchentlich bis zu einer Gesamtmenge von 300—500 mg. Aber nur bei 1/3 der Kranken ist mit einer guten bis sehr guten Besserung zu rechnen.

Die Erörterungen über die Frage, wie die pharmakodynamische Heilwirkung der hohen Vitamin-D_2-Dosen beim Lupus vulgaris zu erklären ist, sind über das Studium der Hypothesen noch nicht hinausgekommen. Diskutiert werden Einflüsse auf den Kalzium- und Phosphathaushalt, Aktivierung der alkalischen Phosphatase, Umstellung der Stoffwechsellage im Sinne einer Gewebsazidose, Veränderungen am Gefäß- und vegetativen Nervensystem, Herabsetzung der Kapillarpermeabilität, zellabdichtende und allergische Wirkung — also im wesentlichen Mechanismen, welche Terrainveränderungen in der Richtung einer Entzündungshemmung hervorrufen. Eine tuberkulostatische Wirkung besitzt das Vitamin D_2 nicht. *Kimmig* hält es für möglich, daß Abbauprodukte des Vitamin D_2 einen solchen Effekt ausüben könnten.

Das **Vitamin E, Tocopherol,** wird auf Grund von Tierversuchen als Fertilitätsvitamin und Antisterilitätsvitamin bezeichnet.

Bei männlichen Ratten lassen sich nach 4—8 Wochen langer Vitamin-E-freier Nahrung schwere Schädigungen des Hodens mit Störungen der Spermiogenese feststellen. Es treten degenerative Veränderungen am germinativen Hodenepithel und an den Spermatozoen auf. Das Hodenzwischengewebe und die *Leydig*schen Zellen bleiben intakt. Diese Schäden sind nur im Anfangsstadium durch Vitamin E heilbar. Bei weiblichen Tieren ruft eine 3—5 Monate durchgeführte Vitamin-E-freie Ernährung die sog. Resorptionssterilität hervor. Die Keimdrüsen bleiben anatomisch und funktionell unbeeinflußt. Gleichzeitig werden degenerative Veränderungen an den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens beobachtet, ähnlich wie sie auch nach Kastration vorkommen. Die Vitamin-E-frei ernährten Tiere verhalten sich auch stoffwechselmäßig, z. B. hinsichtlich der Kreatinausscheidung, des erhöhten Fettansatzes, der Ruhigstellung der Schilddrüse ähnlich wie kastrierte Tiere. Da das Vitamin E im Hypophysenvorderlappen in verhältnismäßig großer Menge vorkommt, wird vermutet, daß es in Beziehung zu den gonadotropen Hormonen steht. Auch Beziehungen des Vitamin E zu den Nebennieren werden angenommen, da sich gezeigt hat, daß beim Tier unter Vitamin-E-Mangel die gleichen Ausfallserscheinungen in der Nebennierenrinde auftreten, wie sie nach Hypophysenvorderlappenausfall beobachtet werden *(Tonutti).*

Über die Frage, ob das Vitamin E auch für den menschlichen Organismus eine Funktion als Fertilitätsvitamin besitzt, gehen die Meinungen auseinander. Nach Untersuchungen von *Nikolowski* soll bei Oligospermie ein Einfluß des Vitamin E auf die Spermiogenese vorhanden sein, der aber von der Dosis abhängig ist. Nur mit kleinen Vitamin-E-Mengen von 10—20 mg täglich konnte er bei Oligospermie eine Zunahme der Spermienzahl feststellen. Bei hoher Vitamin-E-Dosierung beobachtete er, daß die Oligospermie (mittleren oder höheren Grades) in eine Azoospermie überging. Bei Männern mit

normaler Keimdrüsenfunktion sollen sich auch nach sehr hohen Vitamin-E-Dosen keine nachteiligen Folgen auf die Spermiogenese bemerkbar machen. *Nikolowski* hält es dennoch für ratsam, bei langdauernder und hochdosierter Vitamin-E-Therapie von Zeit zu Zeit die Spermienzahl im Ejakulat zu überprüfen. Ganz klar liegen die Verhältnisse hier offenbar noch nicht.

Auf das kollagene Bindegewebe soll das Vitamin E eine ähnliche entquellende Wirkung ausüben wie ACTH bzw. Cortison. Ob damit der von verschiedenen Autoren angegebene therapeutische Effekt auf die sogenannten „Kollagenosen" zusammenhängt, dürfte nur schwer zu beurteilen sein. Da dem Vitamin E auch die Eigenschaft zugesprochen wird, die Vaskularisierung zu fördern, könnte dieses Verhalten sich ebenfalls günstig bei Krankheiten auswirken, die mit einer fibrinoiden Degeneration und Sklerosierung des Bindegewebes einhergehen.

Außerdem soll das Vitamin E noch einen hemmenden Einfluß auf die Hyaluronidase ausüben. Auch im Muskelstoffwechsel scheint das Vitamin E eine Rolle zu spielen, da nachgewiesen ist, daß die pathologische Ausscheidung von Kreatin im Harn bei progressiver Muskeldystrophie normalisiert wird. Nach neueren Untersuchungen kommt dem Vitamin E eine Schutzfunktion bei Leberkrankheiten zu und es liegen auch Hinweise für Beziehungen zu den Vitaminen A und C vor, die mit den oxydationshemmenden Eigenschaften des Vitamin E in Zusammenhang stehen könnten.

Von den zahlreichen Krankheiten aus dem dermatologischen Fachgebiet, bei denen das Vitamin E mit mehr oder weniger gutem Erfolg angewandt wurde, seien die folgenden aufgeführt: Sklerodermie, Dermatomyositis, Erythematodes, Induratio penis plastica, Kraurosis vulvae, Morbus *Fox-Fordyce*, Durchblutungsstörungen.

Sehr wichtig dürfte es sein, daß die Dosis nicht zu gering bemessen wird. Nach Untersuchungen von *Fegeler und Beckmann* führt eine einmalige Gabe von 100 mg noch zu keiner nachweisbaren Erhöhung des Serumgehaltes an Tocopherol. Wenn daraus Rückschlüsse auf die Therapieaussichten gezogen werden dürfen, muß die Dosis wesentlich höher liegen. Die von den verschiedenen Autoren verabfolgte Vitamin-E-Menge schwankt zwischen 10 und 600 mg täglich. Mit einer unter 200 mg liegenden Tagesdosis dürften wohl kaum Erfolge zu erwarten sein, und auch dann nur, wenn die Behandlung sich über mehrere Monate erstreckt. *Gartmann und Sieler* haben z. B. bei der Behandlung der Induratio penis plastica mit täglich 250 mg Tocopherol befriedigende Ergebnisse nur bei den Fällen erzielt, die ein Jahr lang behandelt wurden. Unerwünschte Nebenwirkungen wurden dabei nicht beobachtet.

Das **Vitamin K, Phyllochinon,** ist chemisch ein Methyl-Naphthochinonderivat.

Möglicherweise wird die Seitenkette des Vitamins im Organismus abgespalten, denn das reine Methylnaphthochinon ist wirksamer als das eigentliche Vitamin K. Da es nur in Gegenwart von Galle resorbiert wird, können Gallenabflußstörungen, z. B. bei Okklusionsikterus, Vitamin-K-Mangel verursachen. Das Vitamin K wird auch von Darmbakterien, z. B. von Bacterium coli, gebildet und man nimmt an, daß diese Synthese für den Menschen die wichtigste Vitamin-K-Quelle ist. Da bei langdauernder Behandlung mit antibiotischen Mitteln wie Tetracyclin und Chloramphenicol die Darmflora in Mitleidenschaft gezogen wird, könnte auch unter diesen Umständen ein Vitamin-K-Mangel eintreten.

Das Vitamin K ist an der Bildung des Prothrombins beteiligt, die in der Leber stattfindet. Vitamin-K-Mangel führt zu Prothrombinmangel und dementsprechend zu Blutungsneigung. Die therapeutische Indikation ist auf diejenigen Hämorrhagien beschränkt, die auf Vitamin-K-Mangel beruhen. Wenn von manchen Autoren auch bei anderen Hämorrhagien und Purpuraformen ein günstiger therapeutischer Einfluß des Vitamin K besonders in Verbindung mit Vitamin C gesehen wurde, dann kann es sich dabei nur um unspezifische Effekte handeln.

Das **Citrin (Vitamin P),** wird als Permeabilitätsfaktor bezeichnet und gehört chemisch in die Gruppe der Flavone. Sein Vitamincharakter steht aber noch nicht sicher fest. Das Citrin hat die biologische Funktion, die normale Kapillarresistenz aufrecht zu erhalten und wird dieser Eigenschaft wegen für die Behandlung von Haut- und Schleimhautblutungen angewandt. Es hat sich außerdem gezeigt, daß auch beim Erythematodes mit Flavonderivaten (Rutin) in einer Dosierung von 500 mg und mehr täglich zuweilen eine Besserung erzielt werden kann.

Um nach diesen Ausführungen einen Überblick über die Anwendungsmöglichkeiten der Vitamine auf dermatologischem Gebiet zu geben, sei die folgende Tabelle angefügt:

Ergebnisse der Vitaminbehandlung in der Dermatologie

Vitamin A — Therapeutische Tagesdosis: 100 000—200 000 IE und mehr.
- Heilung: Follikuläre Keratosen als Vitamin-A-Mangelsymptom.
- Mehr oder weniger gute Heilerfolge: Morbus *Darier*, Ichthyosis vulg. u. cong., Keratosis follicularis, Pityriasis rubra pilaris, Leukoplakie, *Sjögrensches* Syndrom, Acne vulgaris.
- Unsichere Erfolge: Psoriasis, Ekzem, Morbus *Raynaud*, Pseudopelade, Erythematodes.
- Nebenwirkungen: gering. Bei extrem hoher Dosierung Appetitlosigkeit, Übelkeit, Schwindelgefühl, erhöhte Reizbarkeit, Lippenrhagaden, Knochenschmerzen, Leberschwellungen, Fieber.

Vitamin B_1 — Therapeutische Tagesdosis: 100—200 mg.
- Mehr oder weniger gute Heilerfolge: neuritische Symptome bei Pellagra und Sulfonamidintoxikation, Zosterneuralgien.
- Nebenwirkungen: bei i.v. Injektion hoher Dosen Urtikaria und Asthmaanfälle.

Vitamin B_2 — Therapeutische Tagesdosis: 10 mg und mehr.
- Heilung: Cheilosis, Perlèches als Vitamin-B_2-Mangelsymptom.
- Unsichere Erfolge: Skrotalekzem, Balanitis, universelle Dermatitiden.
- Nebenwirkungen: nicht bekannt.

Nikotinsäureamid — Therapeutische Tagesdosis: 0,2 bis 1 g und mehr.
- Heilung: Pellagra (zusammen mit anderen Komponenten des Vitamin-B-Komplexes).
- Mehr oder weniger gute Heilerfolge: Lichtdermatosen, Erythematodes.
- Unsichere Erfolge: Erythema induratum *Bazin*, Erythrozyanosis.
- Nebenwirkungen: Appetitlosigkeit, Erbrechen, Durchfälle, Speichelfluß, metallischer Geschmack, Schwindelanfälle.

Pantothensäure — Therapeutische Tagesdosis: 100—500 mg.
- Mehr oder weniger gute Heilerfolge: Burning feet-Syndrom.
- Nebenwirkungen: —

Vitamin B_6 — Therapeutische Tagesdosis: 50—100 mg.
- Mehr oder weniger gute Heilerfolge: Strahlenintoxikation, Nebenerscheinungen der INH-Therapie.
- Unsichere Erfolge: Acne vulgaris, Rosazea.
- Nebenwirkungen: —

Folsäure — Therapeutische Tagesdosis: 15—30 mg und mehr.
- Heilung: Sprue.
- Mehr oder weniger gute Heilerfolge: Psoriasis.
- Unsichere Erfolge: Erythematodes.
- Nebenwirkungen: —

Vitamin B_{12} — Therapeutische Tagesdosis: 0,015—1 mg.
- Heilung: Sprue.
- Unsichere Erfolge: Acne vulgaris, Rosazea, Lichtdermatosen, Erythematodes, seborrh. Ekzem, Erythrodermien, Zoster.
- Nebenwirkungen: selten. Übelkeit, Schwindelgefühl, Parästhesien, Exantheme.

Vitamin C — Therapeutische Tagesdosis: 0,5—1 g und mehr.
- Heilung: Skorbut, *Möller-Barlow*sche Krankheit.
- Mehr oder weniger gute Heilerfolge: Chronische Pyodermien und Intoxikationen, Erythema induratum *Bazin*, Psoriasis arthropathica.

Unsichere Erfolge: Purpura.
Nebenwirkungen: Vermehrung der Thrombozyten, Hypoglykämie.

Vitamin D_2 Therapeutische Tagesdosis: 1—2 mg und mehr.
Mehr oder weniger gute Heilerfolge: Lupus vulg., Tbc. cutis verrucosa, Tbc. cutis colliquativa, Morbus *Boeck*, Psoriasis.
Unsichere Erfolge: Erythema induratum *Bazin*, Pap. nekr. Tuberkulid, Erythrodermien.
Nebenwirkungen: Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen, Durchfall, Mattigkeit, Schwindelgefühl, Durst, Kopfschmerzen, Urämie.

Vitamin E Therapeutische Tagesdosis: 200—500 mg u. mehr.
Mehr oder weniger gute Heilerfolge: Sklerodermie, Induratio penis plastica, Dermatomyositis, Morbus *Boeck*.
Unsichere Erfolge: Oligospermie, Kraurosis vulvae, Morbus *Fox-Fordyce*, Erythematodes, Durchblutungsstörungen, Ulcus cruris.
Nebenwirkungen: Oligospermie? Einschränkung der Follikelhormon-, Progesteron- und Prolanausscheidung?

Vitamin H Therapeutische Tagesdosis: 5—30 mg.
Mehr oder weniger gute Heilerfolge: seborrh. Ekzem des Kleinkindes, Erythrodermia desquamativa *Leiner*.
Unsichere Erfolge: Acne vulgaris, seborrh. Ekzem.
Nebenwirkungen: —

Vitamin K Therapeutische Tagesdosis: 10—20 mg und mehr.
Heilung: Hämorrhagien als Folge eines Vitamin-K-Mangels.
Unsichere Erfolge: Chron. Urtikaria, Purpura.
Nebenwirkungen: selten. Hyperprothrombinämie, Methämoglobulinämie, hämolytische Anämie, Fieber.

Vitamin P Therapeutische Tagesdosis: 100—300 mg u. mehr.
Mehr oder weniger gute Heilerfolge: Erythematodes.
Unsichere Erfolge: Rö.-Strahlenschäden, chron. Urtikaria, Purpura.
Nebenwirkungen: —

Schrifttum: Adam, W. u. Nikolowski, W.: Arch. klin. exper. Dermat., 201 (1955), S. 141. — Bommer, S.: Zschr. Haut-Geschl.krkh., 19 (1955), S. 225. — Charpy, J.: zit. n. W. Schulze, Hautarzt (1956), S. 49. — Degos, R.: ref. Zbl. Haut-Geschl.krkh., 89 (1954), S. 248. — Dowling, G. B.: zit. n. W. Leipold: Hautarzt (1950), S. 386. — Fanielle: Ann. Dermat., 6 (1946). — Fegeler, F. u. Beckmann, R.: Dermat. Wschr., 131 (1955), S. 433. — Frankland, A. W.: Brit. Med. J. (1948), S. 1023; Zbl. Haut-Geschl.krkh., 72 (1949), S. 444. — Frazier, Z. N. u. Hu, C. K.: Arch. int. Med., 48 (1931), S. 507. — Gartmann, H. u. Sieler, H.: Dermat. Wschr., 128 (1953), S. 50. — Gross, P.: Arch. Dermat. Syph., Chicago, 44 (1941), S. 1060. — Kalkoff, K. W. u. Conraths, H.: Münch. med. Wschr. (1956), 35, S. 1129—1135. — Keining, E.: Dermat. Wschr., 108 (1939), S. 490. — Kimmig, J.: zit. n. Wulf: Dtsch. med. Wschr. (1954), S. 1604. — Krehl, Sarma, Teply, Elvehjem: J. Nutr., 31 (1946), S. 85. — Kühnau, W.: Med. Klin. (1938), S. 1088. — Kühnau, W. u. Luinatschek, V.: Arch. Dermat., 176 (1937), S. 36. — de Luca, M.: Riforma med., Napoli (1938), S. 813 u. (1938), S. 1189. — Lützenkirchen, A.: Med. Klin. (1955), S. 1070. — Marchionini, A. u. Nasemann, Th.: Fortschr. d. prakt. Derm. u. Venerol. Springer-Verlag, 2 (1955). — Nikolowski, W.: Medizinische (1953), S. 1206. — Pillat, A.: Nat. med. J. China, 15 (1929), S. 585. — Pogorzelski, J. u. Miedzinski, F.: Dermatologica, 109 (1954), S. 355. — Ratschow, M.: zit. n. I. A. Schneider: Ärztl. Wschr. (1951), S. 821. — Thedering, F.: Medizinische (1955), S. 1763. — Tonutti, E.: Zschr. Vit. Forsch. (1943), S. 13. — Williams, P. P.: N. England J. Med., 228 (1943), S. 247. — Wulf, K.: Dtsch. med. Wschr. (1954), S. 1604.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. Dr.-Ing. W. Schulze, Univ.-Hautklinik, Rostock, Augustenstraße 80.

DK 616.5 : 612.392.01

Aus der Staatl. Bakteriologischen Untersuchungsanstalt Erlangen (Direktor: Dr. med. *F. Legler*) und der Medizinischen Univ.-Klinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. med. *N. Henning*)

Unter welchen Bedingungen sind die Ergebnisse von Sulfonamid-Empfindlichkeitsprüfungen für die Praxis verwertbar?

von F. LEGLER und G. GERNER

Zusammenfassung: Die vielfach ablehnende Haltung gegenüber Sulfonamid-Empfindlichkeitsprüfungen in vitro gab Veranlassung zur Durchführung von Diffusionstesten an 100 sulfonamidempfindlichen gramnegativen Stäbchen unter besonderen Bedingungen. Im Gegensatz zu den oft angewandten sehr hohen Dosen hat sich bei unseren Versuchsbedingungen ein Sulfonamid-Depot von 100 bis 200 γ pro Filterpapierscheibe als vollkommen ausreichend erwiesen.
Unter den 4 verwendeten Nährmedien konnten auf dem halbsynthetischen Nährboden Nordmark die größten Hemmzonendurchmesser ermittelt werden; geringere, jedoch für eine praktische Beurteilung vollkommen ausreichende Hemmwerte wurden mit einem Hefe-Extraktagar und einem Papierstreifenverfahren („Bacto-strip") erzielt. Der Blutagar muß infolge seiner häufig irreführenden Testergebnisse für die Sulfonamidprüfung — vor allem schnellwachsender gramnegativer Stäbchen — abgelehnt werden.
Die durchschnittlich größeren Hemmhöfe auf dem halbsynthetischen Nährboden Nordmark ließen sich gegenüber jenen auf den 3 anderen Nährmedien in jedem Falle statistisch sichern. Weiterhin bestehen statistisch

Summary: Sulphonamide-sensitivity tests in vitro are often rejected, therefore, the authors performed diffusion-tests in 100 sulphonamide-sensitive gram-negative bacilli under special conditions. In opposition to the extremely high dosages often employed, they found that in their tests a sulphonamide-depot of 100 to 200 γ per filter-paper-disc was quite sufficient.
Among the 4 nutrient media employed, the largest diameters of inhibitory areas were found in the half-synthetical nutrient media of Nordmark. Smaller inhibitory values were obtained by application of yeast-extract-agar and a paper-strip method, (bacto-strip). This, however, was quite sufficient for practical evaluation. The employment of blood-agar must be rejected because of its frequently misleading results in examinations of sulphonamides. This chiefly concerns the quickly growing gram-negative bacilli.
It could be statistically assured, that the size of the inhibitory areas on the half-synthetical nutrient media of Nordmark was, on the average, greater than on the other 3 nutrient media. Furthermore, statistically assured differences concerning the

Résumé: L'attitude, fréquemment réservée, à l'égard des épreuves de sulfamido-sensibilité in vitro, a décidé les auteurs à procéder, dans des conditions spéciales, à des tests de diffusion sur 100 souches à Gram négatives, sulfamido-sensibles. Contrairement aux doses très élevées, souvent appliquées, un dépôt de sulfamide de 100 à 200 γ par disque de papier-filtre s'est révélé absolument suffisant dans nos conditions de test.
Parmi les 4 milieux de culture utilisés, les plus grands diamètres de zones d'inhibition ont été constatés sur le milieu de culture semi-synthétique Nordmarck; des chiffres d'inhibition inférieurs, mais absolument suffisants pour une appréciation pratique, furent obtenus grâce à une gélose d'extrait de levure et à un procédé moyennant une bande de papier («Bacto-strip»). La gélose au sang a dû être rejetée à cause de ses résultats de test souvent infidèles pour l'épreuve des sulfamides — notamment des souches à Gram négatives de croissance rapide. Les zones d'inhibition, en moyenne plus grandes sur le milieu de culture semi-synthétique Nordmarck, ont pu être statistiquement assurées dans chaque cas par rapport

gesicherte Unterschiede der durchschnittlichen Hemmhofdurchmesser beim Hefe-Extraktagar und „Bacto-strip" gegenüber der Hemmhofgröße auf der Blutagarplatte.

medium diameters of the inhibitory areas are evident in the yeast-extract-agar and in "bacto-strip", in comparison with the size of inhibitory areas on the blood-agar-plate.

à celles sur les 3 autres milieux de culture. En outre, les diamètres moyens des zones d'inhibition chez la gélose d'extrait de levure et le «Bacto-strip» présentent des différences, statistiquement assurées, par rapport à la dimension de la zone d'inhibition sur la plaque de gélose au sang.

Trotz der immer noch wachsenden Zahl von Antibiotika, die dem Arzt angeboten werden, hat doch erfreulicherweise die in der Anwendung dieser Stoffe erforderliche Kritik in weiten Kreisen Platz gegriffen — nicht zuletzt infolge der Beobachtung unerwünschter Nebenerscheinungen, von denen der Kliniker besonders die Folgen der Ausschaltung der normalen Darmflora in Form von Vitaminmangelerscheinungen oder der Enterokolitis — besonders durch enterotoxinbildende Staphylokokken —fürchtet.

Diese kritische Anwendung bedeutet keineswegs einen Rückschlag in der Antibiotikatherapie; sie ist unseres Erachtens im Gegenteil ein wesentlicher Schritt zu dem Ziel, den antibiotischen Stoffen auch weiterhin den gebührenden Platz in der Therapie zu sichern.

Wenn unter diesen Gesichtspunkten in den letzten Jahren auch wieder mehr die zu Unrecht vernachlässigten Sulfonamide in die Therapie eingeschaltet wurden, ist das sehr zu begrüßen. Erinnern wir uns doch daran, daß es hier die Nebenwirkungen waren, die zur Verdrängung der Sulfonamide führten.

Bunge und Klein haben sehr zutreffend die Situation in der Sulfonamidära charakterisiert, als infolge Fehlens anderer wirksamerer Mittel bei geringer Empfindlichkeit oder vollkommener Resistenz der Erreger ein therapeutischer Erfolg durch hohe Sulfonamiddosierung versucht wurde und oft wohl aus vitaler Indikation versucht werden mußte, wodurch es dann verständlicherweise nicht selten zu Nebenwirkungen kam.

Es erscheint uns an dieser Stelle jedoch von besonderer Bedeutung zu sein, auf zwei weitere Punkte hinzuweisen, die Ursache für die Zurückdrängung der Sulfonamide in der Antibiotikaära waren und z. T. noch sind, nämlich das Fehlen einfacher Sensibilitätsbestimmungen gegen Sulfonamide im Routinebetrieb und eine fehlerhafte Technik bei Sulfonamidtestungen, die bei sulfonamidempfindlichen Erregern die Beurteilung einer geringen oder fehlenden Empfindlichkeit zur Folge hat. Wir möchten gerade der Rolle dieser letztgenannten Tatsachen kein zu geringes Gewicht beigemessen wissen.

Heute entbindet uns das Vorhandensein zahlreicher antibiotischer Stoffe der Notwendigkeit, Sulfonamide in hohen Dosen bei wenig empfindlichen Erregern einzusetzen. So kann die Sulfonamidtherapie auf gut empfindliche Keime beschränkt und die Dosierung damit auf eine Menge herabgesetzt werden, die mit größter Wahrscheinlichkeit die früher beobachteten und gefürchteten Nebenwirkungen vermeidet. Für den Untersucher bedingt das allerdings die Forderung, eine brauchbare Methode der Sulfonamid-Empfindlichkeitsprüfung in den Routinebetrieb aufzunehmen.

Da der eine von uns *(Gerner* [7a, 7b]) bereits über Antibiotikatestungen im „Bacto-Strip"-Verfahren berichtet hatte, wurde diese orientierende Nachweis- und Testmethode für koliforme Bakterien auch vergleichsweise in die Sulfonamidprüfungen einbezogen.

A. Methoden und Fehlerquellen der Sulfonamidtestungen.

Domagk, der mit einem Blutagargußplattenverfahren arbeitete, hatte bereits bei geringer Keimeinsaat einen erhöhten Hemmungseffekt festgestellt. Für die Verwendung von Blutagarmischplatten sprachen sich auch mehrere andere Untersucher (23, 12, 17, 8) aus; von den übrigen Autoren wird der Röhrchenverdünnungstest (22, 1) oder die unmittelbare Einwirkung der Sulfonamidlösung (19) bevorzugt. Ein Eingehen auf Einzelheiten ist aus Gründen der hier gebotenen Kürze nicht möglich.

Die Kenntnisse über Substanzen, die die bakteriostatische Wirkung der Sulfonamide z. T. aufheben können (14, 18, 21, 9, 15), führten in der Folgezeit immer wieder zu Vorschlägen über Sulfonamidtestmethoden, die diese Fehlerquellen unter Verwendung synthetischer fester oder einfacher flüssiger Nährmedia ausschalten sollten (10, 13, 3, 20, 2, 16).

Bunge und Klein haben bei den Sulfonamidantagonisten sogenannte kompetitive (relative) bzw. direkte (p-Aminobenzoesäure) und nicht-kompetitive (absolute) bzw. indirekte (nicht näher definierbare höhermolekulare Stoffe in den Nährböden) unterschieden und die Bedeutung der Einsaatgröße nochmals hervorgehoben. Die Untersuchungen der genannten Autoren weisen auf die Möglichkeit korrekter Sulfonamidtestungen im Blättchentest hin, nachdem früher infolge der meist zu geringen Beachtung dieser Fehlerquellen recht widersprechende Urteile über diese Art der Sulfonamid-Sensibilitätsprüfung geäußert wurden.

B. Eigene Untersuchungen.

Ziel unserer Untersuchungen war, einen leicht herstellbaren Nährboden für die routinemäßigen Sulfonamidtestungen im Blättchentest zu erproben und gleichzeitig festzustellen, in welchem Umfange auch das „Bacto-strip"-Verfahren für orientierende Sulfonamidtestungen Verwendung finden kann.

Als Nährböden wurden gewählt:

1. 8%iger Hammelblutagar,
2. halbsynthetischer Nährboden (Nordmark),
3. Hefeextraktagar.

Während der Hammelblutagar als leistungsfähiger und vielseitig anwendbarer Nährboden berücksichtigt wurde, dessen geringe Eignung für Sulfonamidprüfungen aber auf Grund der oben angeführten Tatsachen verständlich ist, wurde mit dem halbsynthetischen Nährboden (Nordmark) ein optimales Medium eingesetzt, dessen Brauchbarkeit für Sulfonamidtestungen im Jahre 1956 hier in größerem Maßstabe überprüft wurde[1]). Der von uns gewählte Hefeextraktagar (Cenovis-Vitamin-Hefe-Extrakt 1,5%, Pepton aus Fleisch [Merck] 1%, Agar-Agar 2%), der hier seit Jahren für die Herstellung des Wilson-Blair-Nährbodens Anwendung findet, wurde zu den beiden vorhergenannten Nährböden und dem „Bacto-strip"-Verfahren in Vergleich gesetzt.

Bakterienstämme:

Für die Testungen wurden 100 sulfonamidempfindliche Stämme ausgesucht, wobei sich die Auswahl unter Berücksichtigung der Nachweismöglichkeit im „Bacto-strip"-Verfahren auf TTC-positive Stäbchen (= Triphenyltetrazoliumchlorid-reduzierende Stäbchen) beschränken mußte.

Die 100 Stämme verteilten sich wie folgt:

Bact. coli	59	Proteus	13
Bact. coli imperfectum	20	Bact. pyocyaneum	2
Aerobacter	6		

Alle Stämme wurden aus dem einlaufenden Untersuchungsmaterial gezüchtet und stammten:

53mal aus Galle	3mal aus Eiter
30mal aus Urin	2mal aus Punktaten
7mal aus Stuhl	1mal aus Magensaft
3mal aus Sputum	1mal aus Nasenabstrich

[1]) Den Nordmark-Werken GmbH Hamburg sei an dieser Stelle für die Überlassung von Versuchsmengen des halbsynthetischen Nährbodens nochmals gedankt.

Einsaat: 18—20stündige Bouillonkultur, davon 1 Normalöse in 5 ccm sterile Bouillon, gut mischen, davon 1 Tropfen auf der Oberfläche eines Nährbodens in Petrischale (10 cm Durchmesser) mit dem Glasspatel verteilt.

Sulfonamide: Die Auswahl der vier Sulfonamide (Andal, Aristamid, Gantrisin und Supronal) geschah nicht nach einem Wertungsprinzip, sondern es sollten lediglich vier bekannte und häufig eingesetzte Chemotherapeutika geprüft werden, wobei naturgemäß die Sulfonamide von vornherein ausschalten mußten, die nicht in Lösung vorliegen bzw. unlöslich sind. Bei der Heranziehung des Supronal spielte jedoch ferner die Tatsache eine Rolle, daß bereits früher über die schlechte Löslichkeit und Diffusion dieses Sulfonamids und die dadurch bedingte schlechte Testmöglichkeit berichtet wurde *(Lepp)*.

Blättchen: Filterpapierblättchen von 9 mm Durchmesser (Fa. C. Schleicher und Schüll). Die ersten 46 Bakterienstämme wurden mit 200 γ Sulfonamid pro Blättchen getestet, die übrigen 54 mit 100 γ pro Blättchen. Für jeden Versuchstag wurden die Blättchen frisch mit Sulfonamidlösung getränkt und leicht bei 37° C angetrocknet; nach Beimpfung der Nährböden wurden sie sofort aufgelegt.

Diffusionszeit der Sulfonamide: Der beimpfte und mit Blättchen beschickte Nährboden wurde 5 Stunden bei 5° C im Kühlschrank aufbewahrt und dann 18—20 Stunden bei 37° C bebrütet; beim „Bacto-strip"-Verfahren betrug die Bebrütungszeit nur 8 Stunden.

Ablesung: Messung der Hemmhofdurchmesser mit dem Stechzirkel, wobei jeweils auch Anmerkungen über den Grad der Hemmung (vollkommen, fast vollkommen oder teilweise) gemacht wurden.

Testmethode im „Bacto-strip"-Verfahren.

Von einer 18 Stunden alten flüssigen Kolireinkultur wurde eine mittlere Öse entnommen und in 5 ccm sterile Hefeextraktbouillon gebracht. Bei Proteus- und Pyozyaneusstämmen wurde die 3fache Keimmenge eingeimpft.

In diese Kulturverdünnung wurde der tetrazoliumsalzhaltige Nährstreifen „Bacto-strip" (Lit. siehe *Förg*) kurz eingetaucht und in die Kunststoffhülle zurückgebracht (Technik siehe *Gerner und Henning*).

Mit einer Arterienklemme konnten sulfonamidhaltige Filterpapierscheiben in gleichmäßigen Abständen auf die feuchten infizierten Papierstreifen gelegt werden, wobei es mühelos gelang, 3 Testblättchen unterzubringen. Dieselben saugten sich augenblicklich mit Kulturflüssigkeit voll und hafteten relativ fest auf ihrer Unterlage. Nach Verschluß des den Teststreifen umhüllenden Kunststoffbeutels wurden die Streifen 5 Stunden im Kühlschrank bei 5° C aufbewahrt und anschließend in einem lichtdichten Brutschrank bei 37° C 8 Stunden bebrütet.

An Stellen des Papierstreifens, die nicht die nötige Sulfonamidhemmkonzentration besaßen, hatte sich während der Bebrütung eine diffuse rotbraune Verfärbung des Nährstreifens entwickelt. Bei empfindlichen Keimen war um das Sulfonamiddepot eine verschieden große gelbweiße Hemmzone wahrnehmbar, die infolge der geringen Breite des „Bacto-strip" keine Kreisfläche sondern ein Viereck mit 2 gegenüberliegenden Geraden und 2 nach außen bogenförmig begrenzten Linien darstellte. Bei unempfindlichen Bakterienstämmen wurden diese Hemmzonen vermißt, das sulfonamidhaltige Testblättchen war ebenfalls braunrot angefärbt.

Die unabhängig von den Diffusionstesten auf Agar in einem anderem Laboratorium durchgeführten Versuche mit „Bacto-strip" ergaben stets gleiche qualitative Ergebnisse.

Besprechung der Untersuchungsergebnisse:

Bewertet man die erzielten Hemmungen quantitativ an der Größe der Hemmhöfe, so schneidet erwartungsgemäß das halbsynthetische Nährmedium (Nordmark) am besten ab, an zweiter Stelle stehen mit gleichen quantitativen Ergebnissen der Hefeextraktagar und „Bacto-strip" und am ungünstigsten muß der Hammelblutagar beurteilt werden, auf dem nicht nur die Hemmzonen kleiner waren, sondern auch fast stets nur eine teilweise Hemmung der Testkeime resultierte. Diese letztgenannte Tatsache erschwert oft in besonderem Maße die exakte Beurteilung, ja, sie ist erfahrungsgemäß immer wieder die Ursache für Fehlurteile hinsichtlich der Sulfonamidempfindlichkeit von Bakterien. Wenngleich der Großteil der zur Testung anfallenden Bakterienarten auf den beiden anderen Nährböden Wachstum zeigt, so kann für die Prüfung der Sulfonamidempfindlichkeit gewisser anspruchsvoller Bakterienarten nicht auf den Blutagar oder andere Nährböden mit Zusatz von nativem Eiweiß verzichtet werden. Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß 2 Stämme, die der Coli-intermedium-Gruppe zugerechnet werden müssen, auf dem halbsynthetischen Nährmedium (Nordmark) kein Wachstum zeigten, während Hefeextrakt, „Bacto-strip" und Blutagar ausreichendes Wachstum und somit auch entsprechende Ablesung erlaubten (der Nährboden 2 von Nordmark für anspruchsvollere Bakterien kam dabei aus Gründen der exakten Vergleichbarkeit nicht zur Verwendung).

Aristamid, Andal und Gantrisin weisen bei gleicher Technik ungefähr die gleichen Hemmwerte auf, bei Supronal sind die entsprechenden Hemmhöfe etwas kleiner, doch können daraus keine qualitativen Unterschiede angenommen werden. Vermutlich spielen beim Supronal Löslichkeits- und Diffusionsschwierigkeiten eine Rolle. Diese Annahme wird unseres Erachtens bis zu einem gewissen Grade auch durch die größeren Supronalhemmwerte am Papierstreifen („Bacto-strip") gestützt.

Die Sulfonamidmenge pro Blättchen kann bei der gewählten Technik mit 100 γ als ausreichend angesehen werden. In den meisten Fällen war bei den Voruntersuchungen sogar mit 50 γ pro Blättchen eine Hemmung erreichbar, sehr oft auch noch mit 25 γ.

Bezüglich der Einsaatmenge bestehen — wie aus den Angaben über die Untersuchungstechnik entnommen werden kann — erhebliche Differenzen zwischen dem „Bacto-strip"-Verfahren und den Sensibilitätsprüfungen auf Agarnährböden in dem Sinne, daß am Papierstreifen eine bedeutend größere Einsaatmenge verwendet werden kann. Die Wahl der günstigsten Einsaatmenge geschah auf Grund von zahlreichen Vorversuchen mittels Agarplatten- und „Bacto-strip"-Verfahren.

Der hier erprobte einfach herstellbare Hefeextraktagar kann als brauchbarer Nährboden für Sulfonamidtestungen beurteilt werden. Auf Grund qualitativ übereinstimmender Ergebnisse mit den Diffusionstesten auf halbfestem Medium kann die Möglichkeit einer Sulfonamid-Empfindlichkeitsprüfung koliformer Bakterien und einzelner anderer gramnegativer TTC-reduzierender Keime mit Hilfe eines Papierstreifenverfahrens („Bacto-strip") als erwiesen gelten. Die Hemmwerte entsprechen durchschnittlich jenen, die auf Hefeextraktagar im Parellelversuch erzielt werden konnten.

Schrifttum: 1. Braune, J. F.: Zschr. Hyg., 129 (1949), S. 253. — 2. Bunge, R. u. Klein, P.: Medizin und Chemie, Bd. 5 (1956), S. 91. Bayer-Leverkusen (Verlag Chemie Weinheim/Bergstr.). — 3. Diernhofer, K. u. Scharfen, E.: Zbl. Bakt.-Abt., I Orig., 163 (1955), S. 342. — 4. Domagk, G.: Patholog. Anatomie u. Chemotherapie der Infektionskrankheiten. G. Thieme, Stuttgart (1947). — 5. Förg, F. J.: Mitt. Lebensmittelunters. Eidg. Gesd.amt Bern, 47 (1956), S. 191. — 6. Gerner, G. u. Henning, N.: Dtsch. med. Wschr. (1956), S. 1669. — 7. Gerner, G.: a) Dtsch. Arch. klin. Med., Bd. 204 (1957), S. 25; b) Verh. Ges. Inn. Med., Wiesbaden (1957), im Druck. — 8. Hein, H.: Med. Klin. (1952), S. 810. — 9. Lampen, J. O. a. Jones, M. J.: J. Biol. Chem., 166 (1946), S. 435. — 10. Leinbrock, A.: Klin. Wschr. (1950), S. 199. — 11. Lepp, M.: Münch. med. Wschr. (1956), S. 1536. — 12. Liebermeister, K.: Ärztl. Forsch. (1950), S. 85. — 13. Linzenmeier, G. u. Seeliger, H.: Zschr. Hyg., 137 (1953), S. 440. — 14. Lockwood: zit. bei Domagk. — 15. Lwoft, A., Nitti, E., Trefouel, T. et Hamon, V.: Ann. Inst. Pasteur, 67 (1941), S. 9. — 16. Rothes, I., Hollender, E. u. Lange, A.: Zschr. Hyg., 143 (1957), S. 513. — 17. Spielmann, H.: Med. Klin. (1951), S. 317. — 18. Stamp: zit. bei Domagk. — 19. Stutz, L.: Zbl. Bakt.-Abt., I Orig., 159 (1952/3), S. 354. — 20. Wittern, A.: Materia Med. Nordmark (1955), wissensch. Beiblatt Nr. 13. — 21. Woods, D. D.: Brit. J. Exper. Path., 21 (1940), S. 74. — 22. Woratz, H.: Klin. Wschr. (1950), S. 512; Arch. Hyg., 135 (1951), S. 150. — 23. Zeissler, J.: Ärztl. Wschr. (1949), S. 228. Zschr. Immunit.forsch., 106 (1949), S. 273.

Anschr. d. Verff.: Dr. med. F. Legler, Staatl.-Bakteriolog. Untersuchungsanstalt Erlangen, Wasserturmstr. 5 und Dr. med. G. Gerner, Med. Univ.-Klinik Erlangen, Krankenhausstr. 6.

DK 615.778.25 : 576.85

Aus der Inneren Abt. des Städt. Krankenhauses Berlin-Wannsee (Chefarzt: Dr. Dr. med. *H. Düsterdiek*)

Hohe intravenöse β,β-Methyl-Äthyl-Glutarsäureimid-Gaben*) bei einer akuten Opiat-Barbiturat-Vergiftung

von V. BRAUN und W. KATTNER

Zusammenfassung: Innerhalb eines Zeitraumes von 7½ Stunden konnte ein erst nach 22 Stunden zur Aufnahme gekommener schwerer Vergiftungsfall mit β,β-Methyl-Äthyl-Glutarsäureimid (Eukraton) erfolgreich behandelt werden.

Summary: A serious case of poisoning, which was only admitted to hospital 22 hours after it occurred was successfully treated with β, β-methyl-aethyl glutaric acid imide (eucraton), within a period of 71/2 hours.

Résumé: Un grave cas d'intoxication, hospitalisé seulement au bout de 22 heures, a pu être traité heureusement dans l'espace de 7 heures ½, grâce à l'imide de l'acide β,β-méthyl-éthyl-glutarique.

Es handelte sich um einen 36j. Drogisten, der in suizidaler Absicht

8 Tabul. Dihydrooxycodeinonchlorhydrat zu 0,005 (Eukodal [Wz.]) = 0,04 tox. Gesamtmenge (offiz. größte Einzelgabe 0,03), 5 Tabul. Cyclohexenyläthylbarbitursäure zu 0,2 (Phanodorm [Wz.]) = 1,0 tox. Gesamtmenge (offiz. größte Einzelgabe 0,5) und 30 Tabul. Diäthylbarbitursäure zu 0,1 + Aminophenazon zu 0,3 z. T. als Molekularverbindung (Veramon [Wz.]) = 3,0 + 9,0 tox. Gesamtmenge (offiz. größte Einzelgabe 0,75 + 4,0)

etwa 20 Stunden vor dem klinischen Behandlungsbeginn zu sich genommen hatte, wie wir nach Wiederbelebung verläßlich erfahren konnten. Während die verwendete Opiatmenge noch verhältnismäßig niedrig dosiert erscheint, entspricht die Grammzahl der eingenommenen Barbiturate (4,0) einer in solchen Fällen tödlich wirkenden Dosis.

Im Hinblick auf die Prognose kam die zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme bereits abgelaufene 20stündige Vergiftungsdauer als erschwerend hinzu, wie auch die Tatsache, daß der nur sommerlich bekleidete Patient während der außerordentlich langen Zeit in einem Waldgebiet herbstlichen Witterungseinflüssen ausgesetzt war. (Nach Auskunft des meteorologischen Instituts der Freien Universität Berlin Temperaturen zwischen 0° und + 2° C).

Befunde: Patient 174 cm groß, 75 kg schwer, in tiefem Koma. Auffällig eng gestellte Pupillen, sehr weiche Bulbi, auf denen sich der untere Lidrand deutlich markierte, komplette Areflexie, erschwerte Atemexkursionen infolge herabgesunkenen Zungengrundes und erschlaffter Kehlmuskeln sowie blasse, starre Gliedmaßen, bedingt durch die lange Unterkühlung. RR 110/65, Radialispuls klein und frequent. Leuko. 14 000. Blutzucker 98 mg%.

Behandlung: Beginn mit Orientierungsinjektionen von 50 mg Eukraton (E.) langsam i.v. Eine Reaktion blieb, wie zu erwarten, aus. Außerdem kontinuierliche Sauerstoffzufuhr durch Nasensonde und vorsichtige Erwärmung der erstarrten Gliedmaßen durch einen Lichtbügel. Hierauf füllten sich die Kubitalvenen wieder so weit, daß eine Flügelkanüle mühelos eingebracht werden konnte, durch die wir zunächst weitere 150 mg E. schnell injizierten. Diese relativ hohe Dosis löste noch keine sichtbare Reaktion aus. Nach nochmaliger schneller Injektion von 100 mg des Mittels i.v. trat eine vorübergehende Hautröte in Gesicht- und Halsbereich sowie eine flüchtige Pupillenerweiterung auf. Nun wurde ein Dauertropf mit 200 ccm Periston N angeschlossen und etwa alle 10 Minuten 50 mg E. in die liegende Kanüle injiziert. Periston N war etwa nach 1½ Stunden eingelaufen und wurde anschließend durch Traubenzucker 5%ig ersetzt.

Nach insgesamt 350 mg E. im Verlauf einer Stunde traten die bereits genannten Phänomene verstärkt auf, und ein heftiges Regurgitieren setzte ein. Der Pat. erbrach etwa 40 ccm mit Schleim vermischten, sonst aber klaren Magensaft. Tablettenreste waren selbstverständlich nicht enthalten. Die Atmung war frequenter geworden, und der Kornealreflex reagierte vorübergehend schwach. Im weiteren Verlauf erneute Vertiefung der Bewußtlosigkeit, die wir nochmals mit einer Stoßbehandlung (200 mg E.) angingen. Wieder setzten die genannten Zeichen der Drogenwirkung ein, nur war jetzt das Regurgitieren und spätere Erbrechen anhaltender. Darüber hinaus war die Atmung nicht nur frequenter geworden, sondern auch deutlich vertieft. Erwähnenswert erscheint, daß sich die verengten Pupillen etwa 2—3 Minuten nach den Injektionen stets erweiterten, jedoch auffällig schnell wieder in die miotische Stellung zurückkehrten. Das war sogar noch zu einem Zeitpunkt der Fall, als die Bewußtlosigkeit des Patienten schon deutlich flacher geworden war.

Obwohl wir anschließend weitere 3 Stunden konsequent mit E. nach der jeder Originalpackung beiliegenden Anweisung behandelten, war wieder eine allgemeine Verschlechterung des bedrohlichen Zustandes festzustellen. Wir gaben nochmals 400 mg E. in schneller Folge i.v. Zunächst geringe Myoklonie, die sich jedoch nicht zu Krämpfen steigerte, sondern sehr schnell abklang. Des weiteren als deutlichste Zeichen der Wirkung: Lautes Stöhnen, Unruhe mit unkontrollierten Bewegungen und Aufschlagen der Augenlider. Der Patient reagierte deutlich auf Kneifen, war jedoch noch nicht ansprechbar. Über 3 Stunden erhielt er noch je 50 mg E. i.v., das dann wegen zunehmender Unruhe und allgemeiner Besserung des Befindens abgesetzt werden konnte.

Zur Behandlung der verschleppten, schweren Vergiftung sind insgesamt 1,65 g E. (33 Amp. à 10 ccm) erforderlich gewesen, die über einen Zeitraum von 7½ Stunden erfolgreich eingesetzt wurden. Unerwünschte Nebenwirkungen traten weder während noch nach der Behandlung auf. Der Patient konnte bereits am nächsten Tage auf einem Stuhl sitzen und klar die an ihn gerichteten Fragen beantworten.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Volkmar Braun, Berlin-Steglitz, Sedanstr. 18.

DK 615.782.54 - 099 - 085

*) Eukraton (Wz.) Nordmark-Werke, Uetersen.

TECHNIK

Aus der Medizinischen Klinik des Städt. Krankenhauses Ludwigshafen am Rhein (Chefarzt: Prof. Dr. med. *M. Hochrein*) und der Inneren (Chefarzt: Dr. Dr. med. *J. A. Laberke*) und Röntgenabteilung (Chefarzt: Dr. med. *W. Römmelt*) der Städt. Krankenanstalten Eßlingen am Neckar

Die retrograde Sondenaortographie in der Nierendiagnostik *)

von H. PANTLEN

Zusammenfassung: Die hohe Aortographie stellt eine gelegentlich entscheidende Ergänzungsuntersuchung in der Nierendiagnostik dar. Als Methode kann die retrograde Sondenaortographie in der Modifikation nach *Seldinger* empfohlen werden. Auf Technik, Kontraindikationen und Bedeutung der Kontrastmittelfrage wird eingegangen.

Summary: The performance of high aortography represents a supplementary examination method in the diagnosis of diseases of the kidneys. In some cases it may be of decisive importance. The author suggests the method of retrograde probe-aortography according to the modification of Seldinger. Questions concerning technique, contraindications, and significance of the right selection of opaque material are discussed.

Résumé: La haute aortographie constitue une exploration complémentaire, parfois décisive, dans le diagnostic rénal. Comme méthode, l'aortographie rétrograde par la sonde, modifiée selon *Seldinger*, est recommandée. L'auteur discute la technique, les contre-indications et l'importance de la question des agents de contraste.

Die meisten angiographischen Untersuchungsmethoden, unter ihnen die verschiedenen Formen der Aortographie, fanden noch keinen Eingang in die allgemeine klinische Diagnostik. Einer Verbreitung der hohen Aortographie, welche für die klinische Nierendiagnostik von Interesse sein kann *(Wille-Baumkauff, Schulze-Bergmann, Weyde, Dos Santos u. a.)*, stand bei der bisher überwiegend angewandten Direktpunktion der Aorta vor allem ein in Rechnung zu stellendes Risiko an schweren, mitunter tödlich verlaufenden **Komplikationen** entgegen. So lehnt *Schrader* die subdiaphragmale direkte Aortographie unter Hinweis auf die im Schrifttum mehrfach veröffentlichten Zwischenfälle ab, obwohl er selbst mit der Zweinadelmethode ein komplikationsminderndes Verfahren für die tiefe translumbale Aortographie vorschlug. Andere Autoren mit großer angiographischer Erfahrung, wie *Loose, Pässler, Ratschow und Mitarbeiter*, bedienen sich der direkten hohen Aortographie offenbar ohne nennenswerte Komplikationen.

Wir führen die hohe Aortographie seit zwei Jahren mit dem Sondenverfahren unter Benutzung des von *Seldinger* angegebenen Instrumentariums durch. Eine der wenigen auf diese Methode hinweisenden Arbeiten des deutschsprachigen Schrifttums stammt von *Pressler* aus der *Holthusen*schen Klinik in Hamburg, an der die Methode von *Feindt* eingeführt und auch uns übermittelt wurde; weitere Mitteilungen liegen inzwischen von *Bonte, Trinez und Toison* sowie von *Lindblom und Seldinger* vor; eine überaus günstige Beurteilung erfolgte neuerdings durch *Wellauer*.

Die von *Seldinger* eingeführte **Technik** hat gegenüber früher angegebenen Methoden der retrograden Aortographie *(Pereiras, Farinas u. a.)* den Vorteil der einfacheren, gut kontrollierbaren Handhabung. — Durch das Lumen einer perkutan in die Femoralarterie eingeführten Punktionskanüle wird eine dünne Spiralsonde aus Metall mit besonders flexibler Spitze in die Aorta hochgeführt. Anschließend entfernt man die Punktionskanüle und schiebt über die Metallsonde einen Polyäthylenkatheter. Liegt dieser mit seiner Mündung etwa in Höhe des zwölften Brustwirbels, also oberhalb des Abgangs der Nierenarterien, wovon man sich durch entsprechende Abmessungen grob orientieren kann, wird die metallene Führungssonde entfernt und das freie Ende des Katheters mit einem eigens konstruierten Verschluß versehen. Die Verschlußkappe bringt man vorteilhafterweise schon vor Einführung des Katheters an dessen freiem Ende an. Vor Anfertigung des Aortogramms ist die Lage der Kathetermündung durch Probeaufnahme zu kontrollieren. Inzwischen empfiehlt sich fortlaufende Durchspülung des Katheters mit steriler isotonischer Lösung. Vorbereitend erhält der Patient eine Ampulle Dolantin intramuskulär, um den während der Kontrastmitteleinspritzung meist auftretenden, Sekunden anhaltenden Nierenschmerz weniger intensiv zu empfinden und bei der Aufnahme ruhig liegenzubleiben.

Röntgentechnisch sind die auch bei Pyelographien üblichen Aufnahmedaten zu wählen. Die Verwendung einer Buckyblende ist unerläßlich. Bei 14 Untersuchungen haben wir sechsmal eine Wiederholungsaufnahme nach zweiter Kontrastmittelgabe gemacht. Dies schien uns vertretbar, da wir zur Anfertigung einer Aufnahme nur die verhältnismäßig geringe Kontrastmittelmenge von 35—40 ccm benötigen. Hierdurch wird eine gute Darstellung der Nierenarterien und des Nierenparenchyms erzielt, worauf wir vor allem Wert legen. Wir stehen auf dem Standpunkt, daß eine zweimalige Kontrastmittelgabe bei unbefriedigendem Ergebnis der Erstaufnahme den Patienten bedeutend weniger gefährdet als eine einmalige größere Kontrastmittelapplikation von 60 bis 80 ccm, wenn auch mit einer Kumulierung der Kontrastmittelwirkung bei kurz aufeinanderfolgenden Kontrastmittelgaben zu rechnen ist *(Olsson, Idbohrn)*. Die Erfassung von Anomalien kleinerer Gefäße, etwa aberrierender Gefäße in der Umgebung der Nierenbecken gelingt im Einaufnahmeverfahren auch bei Verwendung größerer Kontrastmittelmengen ohnehin nur zufällig. Wird eine derartige differenzierte Gefäßdiagnostik erstrebt, ist man auf ein Serienaufnahmegerät angewiesen. Der hierdurch verursachte apparative Aufwand und die bei jeder seriographischen Untersuchung entstehenden erheblichen Filmkosten scheinen uns allerdings vorläufig auch an großen Kliniken in keinem angemessenen Verhältnis zum praktischen Nutzen der Methode zu stehen.

Die Indikation der hohen Aortographie ergibt sich bei ungenügender Aufklärung eines Nierenbefundes durch die üblicherweise zur Anwendung gelangenden diagnostischen Maßnahmen — Urinbefund, Zystoskopie, Pyelographien und retroperitoneale Gasfüllung —, hauptsächlich bei Verdacht auf Tumoren und Anomalien der Niere.

*) Meinem verehrten Chef, Herrn Professor Hochrein, zum 60. Geburtstag.

Kontraindikation besteht bei destruierender Aortensklerose, Beckenarterienverschluß sowie manifester und latenter Niereninsuffizienz (Harnkonzentrationsfähigkeit nicht über 1020!). Insbesondere hinzuweisen ist auf die Kontraindikation der hohen Aortographie bei einseitigen Nierenerkrankungen, die mit Hochdruck einhergehen, sofern der Verdacht eines Renalarterienverschlusses (*Goldblatt*-Hochdrucks) besteht. Diese einseitigen Nierenarterienverschlüsse können sich im Verlauf schwerer sklerosierender oder entzündlicher Prozesse der Bauchaorta durch Thrombosierung oder narbige Stenosierung des Abgangs einer Nierenarterie gelegentlich auch bei jüngeren Menschen — wie wir neulich bei einem autoptisch untersuchten 34j. (Prof. *Velten*) sahen — entwickeln. Nach einer Beobachtung von *Freeman und Mitarbeitern* braucht das intravenöse Pyelogramm hierbei unter Umständen keinerlei pathologischen Befund aufzuzeigen. Eine derartige Kontraindikation läßt sich also nicht immer voraussehen. Man hat nun bei Einführung der Sonde ein gutes gefühlsmäßiges Urteil über das Auftreten von Passagehindernissen. Außerdem bietet die sehr flexible Sondenspitze eine gewisse Gewähr für die Vermeidung von Gefäßläsionen. Verbogene oder geknickte Sonden sind auszurangieren! In jedem Fall einer fühlbaren Passagebehinderung der Sonde ist das weitere Einführen sofort zu unterbrechen und eine Röntgenaufnahme zur Lagekontrolle der Sonde anzufertigen. Einmal haben wir in einem derartigen Fall ein Abgleiten der Sonde an der Aortenaufzweigung in die Arteria iliaca der Gegenseite erlebt. Die Sonde wurde etwas zurückgezogen. Nach Drehung konnte sie dann in die Aorta hochgeführt werden.

Ein **Vergleich der Vorzüge und Nachteile von retrograder und direkter hoher Aortographie** ergibt zunächst eine größere Indikationsbreite der direkten Methode. Bei letzterer verlangen pathologische Gefäßprozesse der Bauchaorta sowie der Iliakal- und Femoralarterien keine Berücksichtigung. Andererseits wird durch die Sondenaortographie eine wesentliche Komplikation der Direktmethode vermieden, die Kontrastmittelapplikation in Äste der oberen Bauchaorta, welche zu hypoxämischer Organschädigung evtl. mit Organnekrose und Todesfolge führen kann *(Völpel, Miller, Wylie und Hinman)*. Eine weitere Komplikation der hohen direkten Aortographie die Querschnittslähmung *(Antoni und Lindgren, Boyarsky, Hol und Skjerven)* führt man vor allem auf Hindernisse im aortalen Abflußbereich zurück, wobei zum Teil Bauchlagerung auf Polstern als Ursache angeschuldigt wird *(Schrader, Oeissner)*. Auch hier ist die Sondenmethode im Vorteil. Der Aortenverschluß stellt wie schon erwähnt eine primäre Kontraindikation dar und führt im ungünstigsten Fall bei Nichterkennung zum Abbruch der Untersuchung. Außerdem findet die Sondenaortographie in Rückenlage statt, so daß eine lagerungsbedingte Aortenkompression entfällt.

Die **Häufigkeit kontrastmittelbedingter Nierenschäden,** auf die u. a. von *Alvall und Mitarbeitern* bei der hohen Aortographie hingewiesen wurde, kann in bezug auf die modernen Kontrastmittel — Natriumacetrizoate (Triopaque, Triabrodil) und Diatrizoate (Urografin) — wohl noch nicht abschließend beurteilt werden. Nach *Wellauer* wurden bei Anwendung dieser neuen Kontrastmittel bisher keine schwereren Nierenkomplikationen beobachtet. Die zur Anwendung gelangende Kontrastmitteldosis spielt hier fraglos eine wesentliche Rolle. Da das Auftreten zumindest passagerer Nierenparenchymschädigungen in Rechnung zu stellen ist, kommt der Wahl eines möglichst wenig toxischen Kontrastmittels bei der hohen Aortographie grundsätzliche Bedeutung zu. Hier haben sich an deutschen Fabrikaten vor allem Urografin, aber auch Triopaque am meisten bewährt. Wir verwandten bei unseren Untersuchungen beide Präparate und sahen weder Albuminurien noch pathologische Sedimentbefunde auftreten.

Bemüht man sich um eine strenge **Indikationsstellung**, dann wird sich die hohe Aortographie als zwar wenig benötigte, aber gelegentlich um so wertvollere diagnostische Maßnahme erweisen, wie an Hand einiger von uns untersuchter Fälle gezeigt werden soll.

Fall 1: Bei intravenöser Pyelographie fehlende Darstellung des rechten Nierenbeckens und Harnleiters (Abb. 1*)). Zytoskopisch rechts kein Ureterostium nachweisbar. Aortographie mit 25 ccm Kontrastmittel (!) ergibt fehlende Anlage der rechten Nierenarterie (Abb. 2). Diagnose: Nierenaplasie rechts.

Fall 2: Knochenprozeß im absteigenden linken Schambeinast, der als Metastase imponiert. Klinische Durchuntersuchung führt lediglich zum Nachweis einer nicht eindeutigen Deformierung des linken Nierenbeckens im retrograden Pyelogramm (Abb. 3). Im Anschluß an die retrograde Pyelographie Entwicklung eines Lungenödems mit Blutdruckanstieg auf 230 mm Hg bei sonst normalem Ruheblutdruck. Deshalb Annahme eines mit der Nebenniere zusammenhängenden Prozesses im Bereich der linken Niere. Im Pneumoretroperitoneum linker oberer Nierenpol nicht gegen die Nebenniere abgrenzbar. Im Aortogramm ziemlich scharf begrenzter Destruktionsherd mit unregelmäßigen Kontrastmittelablagerungen am linken oberen Nierenpol (Abb. 4). Auch nach Aortographie Blutdrucksteigerung, die nach sofortiger Regitingabe abklingt. Bei der Operation (Chefarzt Dr. *Simon-Weidner)* Feststellung eines mit der Nebenniere nicht zusammenhängenden Tumors des linken oberen Nierenpols. Operative Entfernung desselben samt der Niere. Histologisch Nachweis eines wahrscheinlich vom Tubulussystem ausgehenden alveolären Karzinoms (Prof. *Schmidtmann*). Nachbehandlung durch Röntgentiefenbestrahlungen der solitären Schambeinmetastase.

Fall 3: Nicht geklärte hohe Blutsenkung. Einziger verdächtiger Befund ungenügende Darstellung der linken mittleren Nierenkelchgruppe im retrograden Pyelogramm (Abb. 5). Im Aortogramm runder Parenchymdefekt im linken mittleren Nierenabschnitt (Abb. 6), der als Tumor gedeutet wird. Bei der Operation an der dekapsulierten Niere in situ zunächst kein sicher pathologischer Befund nachweisbar. Nephrektomie. Am aufgeschnittenen Nierenpräparat entsprechend der aortographischen Lokalisation Nierentumor von 4 cm Durchmesser (Abb. 7; für Überlassung der Aufnahme danke ich Herrn Chefarzt Dr. *Simon-Weidner*). Histologisch hypernephroides Karzinom (Prof. *Schmidtmann*).

Wir halten die Aortographie vor allem für die Frühdiagnose von Nierengeschwülsten und zum Nachweis von Anomalien der Niere als geeignet, falls die übliche urologisch-röntgenologische Diagnostik keine genügende Aufklärung zu bringen vermag.

*) Abbildungen siehe Seite 1244

Schrifttum: 1. Alwall, N., Johnsson, S., Tornberg, A. u. Werkö, L.: Acta chir. scand., 109 (1955), S. 11. — 2. Antoni, N. u. Lindgren, E.: Acta chir. scand., 98 (1949), S. 230. — 3. Bonte, G., Trinez, G. u. Toison, G.: J. Radiol., 36 (1955), S. 417. — 4. Boyarsky, S.: J. Amer. Med. Ass., 156 (1954), S. 599. — 5. Farinas, P. L.: zit. n. Pereiras. — 6. Feindt, H. R.: Persönl. Mitt. — 7. Hasse, H. M., Linker, G., Dembrowski, U. u. Rees, P. (aus der Klinik Ratschow): Fortschr. Röntgenstr., 85 (1956), S. 187. — 8. Hol, R. u. Skjerven, O.: Acta radiol. Stockholm, 72 (1954), S. 276. — 9. Idborn, H.: Acta radiol. Stockholm, 45 (1956), S. 141. — 10. Lindblom, K. u. Seldinger, S. I.: X. Kongr. internat. Urol. Ges. (1955), Athen. I, S. 331. — 11. Loose, K. E. u. Harms, J.: Chirurg, 25 (1954), S. 158. — 12. Olssner, W.: Dtsch. Gesd.wes., 11 (1956), S. 1373. — 13. Olsson, O.: Acta radiol. Stockholm Suppl., 116 (1954), S. 75. — 14. Pässler, H. W.: Die Angiographie usw. Fortschr. Röntgenstr., Erg. Bd. 67, Thieme, Stuttgart (1952). — 15. Pereiras, R.: Amer. J. Röntgenol., 63 (1950), S. 559. — 16. Pressler, K.: Fortschr. Röntgenstr., 84 (1956), S. 477. — 17. Dos Santos, J. G.: X. Kongr. der internat. Urol. Ges. (1955), Athen, 1, S. 229. — 18. Schrader, E. A.: Fortschr. Röntgenstr., 83 (1955), S. 476. — 19. Schulze-Bergmann, G.: Zschr., Urol., 46 (1953), S. 432. — 20. Seldinger, S. I.: Acta radiol., 39 (1953), S. 368. — 21. Wellauer, J.: In Schinz, Glauner, Uehlinger: Röntgendiagnostik 1952—1956, Thieme Stuttgart (1957). — 22. Weyde, R.: Nord. Med., 47 (1952), S. 212. — 23. Wille-Baumkauff, H.: Ein Beitrag zur Arteriographie der Nieren, Fischer, Jena (1950), ref. Zschr. Urol., 44 (1951), S. 550.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Heinz Pantlen, Oberarzt der Med. Klinik, Städt. Krankenhaus Ludwigshafen am Rhein.

DK 616.136 - 073.755.4 : 616.61

LEBENSBILD

Wilhelm Mayer (1880-1956)

Summary: On Dec. 11th 1956, Dr. Wilhelm Mayer died suddenly in New York. Before he emigrated to America, Dr. Mayer was a well-known psychiatrist in Munich and was in close scientific cooperation with various research centres for psychiatry. In the USA, Mayer became director of the Long Island Home in New York. He was the author of many valuable studies on psychiatric-neurologic borderline problems.

Résumé: Le 11 Décembre 1956, le psychiâtre Dr Wilhelm Mayer (précédemment Munich) est subitement décédé à New-York à l'âge de 70 ans par suite d'une apoplexie. Malgré ses vingt dernières années passées à l'étranger, nombre de psychiâtres de sa génération se souviennent parfaitement de lui. Actif comme jeune médecin à la Clinique psychiatrique de l'Université de Tubingue et plus tard à la Société Allemande de Recherches psychiatriques à Munich, il émigra en 1935 aux Etats-Unis, où il fut de 1937 à 1943 Directeur du Long Island Home et exerça à partir de 1943 une clientèle privée.

Am 11. Dezember 1956 ist Dr. Wilhelm Mayer (früher München) in New York ganz plötzlich im Alter von fast 70 Jahren einem Herzschlag erlegen. Wilhelm Mayer ist trotz seiner letzten zwanzig Jahre im Ausland noch vielen deutschen Psychiatern seiner Generation in guter Erinnerung. Er war als junger Arzt mehrere Jahre mit der Tübinger Psychiatrischen Universitätsklinik, später mit der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie in München verbunden. Später war er für viele Jahre als Psychiater und Psychotherapeut in München in der Privatpraxis tätig. Im Jahre 1935 wanderte er nach den Vereinigten Staaten aus. Er arbeitete zuerst am Rhode Island Hospital. Von 1937 bis 1943 war er klinischer Leiter des Long Island Home in Amityville, New York. Von 1943 an war er in New York tätig, in der Privatpraxis, und mehrere Jahre lang als konsultierender Psychiater am New York Neurological Institute.

Dr. Mayer hat noch in Deutschland zahlreiche Arbeiten veröffentlicht, hauptsächlich über psychiatrisch-neurologische Grenzprobleme und über Psychotherapie. Ein tiefes, warmes Menschentum und viele Kulturinteressen, die weit über das Fachgebiet hinausgingen, haben ihn bei Patienten und Kollegen gleicherweise beliebt und geschätzt gemacht. In New York, wie auch ehedem in München, war sein Haus ein Treffpunkt nicht nur für seine zahllosen Freunde unter den Ärzten, sondern auch für Musiker, Maler und Dichter.

Er hinterließ seine Frau Elisabeth, zwei Söhne, zwei Töchter und sieben Enkel. *K. Stern.*

Anschr. d. Verf.: Dr. med. K. Stern, Inst. Albert Prévot, Clinique Neuro-Psychiatrique, 6555 oust, Boulevard Gouin, Montreal 9, P. Q., Canada.

DK 92 Mayer, Wilhelm, New York

FRAGEKASTEN

Frage 127: 1. Hinterläßt die Kinderlähmung eine absolute Immunität oder nicht, d. h. sind Fälle beobachtet worden, daß ein an Kinderlähmung (mit Lähmungen) Erkrankter in seinem späteren Leben noch ein zweitel Mal (mit neuen Lähmungen) erkrankte?

2. Soll oder kann man Kinder, die eine Poliomyelitis mit Lähmungen durchgestanden haben, noch einmal gegen Kinderlähmung impfen?

3. Erreicht man mit dem jetzt verwendeten Impfstoff (der ja wohl nur unter Zuhilfenahme e i n e s Stammes erzeugt wird) eine Immunisierung auch gegenüber den andern beiden Stämmen?

Antwort: Zu 1. Da die **Kinderlähmung** jeweils durch einen der 3 verschiedenen Virustypen (Brunhilde, Lansing, Leon) erzeugt wird, ist durch das Überstehen der Krankheit, selbst wenn eine **Dauerimmunität** gegen den betreffenden Typ erzielt wird, keine Garantie gegeben, daß es nicht später noch einmal zu einer Infektion, und zwar mit einem anderen Virustyp kommen kann.

Zu 2. In solchen Fällen kann ohne Bedenken geimpft werden.

Zu 3. Der in Deutschland heute zur Anwendung kommende **Salksche Impfstoff** enthält die 3 Virustypen in inaktivierter Form.

Prof. Dr. med. *H. Pette,* Neurologische Univ.-Klinik, Hamburg 20, Martinistr. 52.

Frage 128: Was ist und was leistet die sog. Blutwäsche?

Antwort: Die sog. hämatogene Oxydationstherapie nach *Wehrli* ist unter dem Namen **Blutwäsche** bekannt geworden. Venöses Blut wird dabei mit Sauerstoff durchperlt unter gleichzeitiger Bestrahlung mit sehr kurzwelligem UV-Licht. Dabei entsteht Ozon. I.v. Reinjektion soll bei einer großen Anzahl von Krankheiten zur Besserung oder gar Heilung führen. Über den Wirkungsmechanismus bestehen noch unklare Vorstellungen. Die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes soll normalisiert werden, gleichgültig, ob der Ausgangswert über oder unter dem normalen Blut-pH lag. Das Blut soll schwerer reduzierbar sein (Hämiglobinbildung?), die Plasmaelektrolyte sollen sich ändern. Statistische Nachrechnungen dieser Angaben bezüglich Serum-Kalium ergaben uns allerdings keine signifikante Differenz. Daß nach *Wehrli* behandeltes Blut sich in vitro anders verhält als normales, ist nicht erstaunlich, ist doch das sicher bei der Bestrahlung entstehende Ozon ein äußerst starkes Oxydans, das zweifellos auch die Struktur des Blutfarbstoffes verändert. Reproduzierbare in vivo-Wirkungen fehlen im Experiment. Jedenfalls läßt sich in vivo das Redoxpotential des Blutes nicht beeinflussen. In vereinzelten Publikationen werden Erfolge beschrieben, die aber mangels gründlicher Durcharbeitung ungenügend fundiert erscheinen. Über Komplikationen wurde bisher nicht berichtet. Systematische klinische Untersuchungen stehen noch aus.

Prof. Dr. med. *L. Weissbecker,* Med. Univ.-Klinik, Freiburg i. Br., Hugstetterstraße 55.

REFERATE

Kritische Sammelreferate

Röntgendiagnostik, Strahlenheilkunde und Strahlenschutz*)

von F. EKERT

Allgemeines

Vorwiegend in Schweden entwickelt, machen sich Tendenzen geltend, die bisher übliche Grenze der im röntgendiagnostischen Bereich verwendeten Spannung (bei modernen Röntgendiagnostikapparaten deutscher Firmen meist um 120 kVs liegend, im Ausland teilweise schon bei 140 kVs angelangt) noch weiter zu steigern. Nachdem wir bei Verwendung von Spannungswerten zwischen 90 und 125 kVs bisher von Hartstrahltechnik gesprochen haben (vgl. frühere Referate), sei an dieser Stelle die neue Methode als **Ultra-Hartstrahltechnik** [1]) bezeichnet. Der bekannteste Experte dieses Gebiets, S. R. Kjellberg, Stockholm, vertritt allerdings den Standpunkt (Vortrag am 14. 5. 1957 in München), daß man im röntgendiagnostischen Sektor mit der Spannung künftig wahrscheinlich noch wesentlich höher gehen werde und hat jedenfalls gezeigt, daß man auch mit 180 kV Lungenaufnahmen erhalten kann, die denjenigen, der sie zu deuten gelernt hat, alle wesentlichen Einzelheiten erkennen lassen. Als besonderer Vorzug der weiter gesteigerten Hartstrahltechnik wird von *Kjellberg u. a.* angeführt: Die erheblich geringere Strahlenbelastung des Patienten, was besonders bei Kindern wichtig ist, die extreme Kurzzeitigkeit der Aufnahmen, welche trotz der relativ raschen Bewegung des Herzrandes in jedem Fall eine scharfe Abbildung ermöglicht, die Darstellung auch der durch Rippen verdeckten Partien der Lungen, die Beurteilbarkeit der Trachea usw. Andererseits wird zugegeben, daß die Aufnahmen eine gewisse Grauheit und Kontrastlosigkeit aufweisen und ihre Analyse erst erarbeitet werden muß, daß ferner der apparative Aufwand ein recht erheblicher ist. (Ref.: So fraglos es unseres Erachtens ist, daß die Hartstrahltechnik bis 120 kVs, z. B. bei der röntgenologischen Magenuntersuchung, bei Wirbelsäulendarstellungen, bei Pleuraexsudaten usw., sehr wichtige Fortschritte gebracht hat und bei einer zu solchen Aufnahmen bestimmten Apparatur Spannungen bis 120 kVs unbedingt verlangt werden sollten, so schwierig ist die Entscheidung der Frage, ob eine weitere Spannungssteigerung bei Röntgendiagnostikapparaturen in der Quersumme der Plus- und Minuspunkte unter den bei uns gegebenen Arbeitsbedingungen in medizinischer Hinsicht lohnend und wirtschaftlich tragbar wäre, wie auch den Strahlenschutz wesentlich verbessern würde. Nach unseren Erfahrungen, die allerdings nur bis zur Verwendung von Spannungen bis 120 kVs gehen, ist bereits bei mittlerer Hartstrahltechnik der oft sehr wichtige Vergleich mit früheren Aufnahmen, z. B. in bezug auf ein Fortschreiten eines pulmonalen Prozesses, äußerst schwierig, bei manchen Fällen undurchführbar. Eine Beurteilung der Rippenstrukturen, z. B. bei Verdacht auf Metastasierung, ist oft nicht möglich; weitere Aufnahmen mit weicherer Technik sind also in solchen Fällen erforderlich. Die Strahlenbelastung des Patienten ist daher nur dann geringer, wenn nahmen notwendig werden. Der Strahlenschutz für Arzt und Personal kann je nach den Verhältnissen, Frequenz, Raumart usw. infolge der ultraharten Technik keine zusätzlichen Röntgenaufdurch die Ultra-Hartstrahltechnik erhöht oder vermindert werden. Man braucht auf jeden Fall schwerere Geräte, stärkere Leuchtschirmbleiglasplatten usw. Sicher berechtigt ist aber das Streben nach einer ultraharten Technik, vor allem aus Gründen des Strahlenschutzes, für Untersuchungen, die, wie manche Kardangiographien, eine hohe Aufnahmezahl erfordern. Den Hauptanteil der Strahlenbelastung verursacht dabei aber in der Regel die Durchleuchtung, für welche eine Ultra-Hartstrahltechnik bisher ohne wesentliche Vorteile ist. Die Dosis stärker zu reduzieren, ist hierbei nur durch Einsatz eines Bildwandlers erreichbar.)

I. Röntgen- und Strahlendiagnostik

a) Röntgen- und sonstige strahlendiagnostische Technik, exkl. Kontrastmittelanwendung

H. R. Schönbauer gibt einen Beitrag **zur Röntgentechnik des Schlüsselbeinbruches** (Fortschr. Röntgenstr., 86 [1957], S. 349—351). Verfasser sucht durch Aufnahme in der zweiten Ebene Verschiebungen der Bruchstücke von vorne nach hinten und die Achsenknickung in der Transversalebene zur Darstellung zu bringen, wobei das Zentralstrahlbündel transthorakal von dorsal bei geneigtem Oberkörper einfällt und auf eine senkrecht gehaltene Kassette trifft. Die Methode sei aber nicht in allen Fällen anwendbar. (Ref.: Die wenigen bisher bekannten Methoden zur Erfassung des Schlüsselbeines in der zweiten Ebene sind nicht ganz befriedigend, andererseits ist jedoch diese Darstellung oft therapeutisch wichtig, z. B. wegen der etwaigen Gefährdung des Nervenplexus, welche bei der üblichen Beschränkung auf die eine Ebene völlig entgehen kann. Auch bei Beurteilung des Ergebnisses der Nagelung kann eine Aufnahme in der zweiten Ebene von ausschlaggebender Bedeutung sein.) — W. Teschendorf beschreibt die Methode der **Doppelschlitzaufnahmen der Wirbelsäule** (Röntgen-Blatt, 10 [1957], S. 21—27). Der Autor verweist auf den bekannten Nachteil von Wirbelsäulenaufnahmen mit der üblichen Technik: Es lassen sich jeweils nur wenige Wirbel und Intervertebralräume unverzerrt abbilden; auch eine Mehrzahl von Aufnahmen mit differenten Einstellpunkten und Ferntechnik ergibt immer noch keine befriedigende Darstellung größerer Abschnitte der Wirbelsäule, z. B. der Lendenwirbelsäule und der untersten Brustwirbel als Ganzes. Das Prinzip der Doppelschlitzaufnahme besteht im wesentlichen darin, daß die Belichtung durch einen schmalen Blendenschlitz vor dem Austrittsfenster der Röhre erfolgt, dessen Röntgenlichtkegel der Wirbelsäule entlang wandert. Dadurch erscheint jeder Wirbel in richtiger Projektion. Der zweite Schlitz läuft oberhalb der Kassette zur Streustrahlenreduzierung. Bei dieser Technik ergeben sich nach den vorliegenden Ausführungen freilich Schwierigkeiten dadurch, daß lange Belichtungszeiten notwendig sind, die aber nur die Röntgenröhre, nicht den Patienten belasten. — A. Rüttimann schildert **eine einfache Methode zur Verbesserung der Steißbeinaufnahmen** (Fortschr. Röntgenstr., 86 [1957], S. 511—514). Sie besteht lediglich in der Einführung eines Gummiballons, welcher aufgeblasen wird, in das Rektum. — A. Zuppinger und L. Frank bringen **Neueres zur Thorax-Röntgenuntersuchung** (Fortschr. Röntgenstr., 86 [1957], S. 419—431). Ein neues Gerät, das Rotaskop, wird beschrieben: Der Patient kann hier nicht nur in sagittaler Richtung mit Motorkraft umgelagert werden, sondern in einem niedrigen kistenartigen Rahmen auch in frontaler Richtung, also im Uhrzeigersinn wie auch umgekehrt, aus der senkrechten Lage nach rechts und links um eine hochliegende Drehachse ausgeschwenkt werden. Unter anderem wird die Wichtigkeit dieser Lageänderung für den Nachweis kleiner Winkelexsudate, die Differenzierung zwischen Erguß und Schwiele bzw. Adhärenzen und zur Erkennung atypischer z. B. paramediastinaler und epiphrenaler Ergüsse hervorgehoben. (Ref.: Zweifellos eine zweckmäßige Einrichtung. Bei der üblichen Technik können sich, wie seit langem bekannt aber wenig beachtet ist, Ergüsse bis zu einem halben Liter der Erfassung entziehen.) — E. Zieler bringt einen Artikel, in welchem **der Amplimat, ein Belichtungsautomat für allgemeine Röntgenographie** (Fortschr. Röntgenstr., 86 [1957], S. 382—393) beschrieben wird. Das Gerät arbeitet mit dem Ionisationsprinzip und versucht durch drei getrennte Meßfelder, welche durch Fernbedienung gewählt werden können, den differenten Anforderungen der Aufnahmen der verschiedenen Organe gerecht zu werden. (Ref.: U. W. ist dies der dritte Belichtungsautomatentyp der deutschen Röntgenindustrie.)

*) Auf Wunsch der Schriftleitung wird das kritische Sammelreferat wegen des Platzmangels kürzer gefaßt als dies 1956 der Fall war.

[1]) Diese Bezeichnung ist keineswegs allgemein üblich, sondern nur zur Verdeutlichung gebraucht; vielmehr verschiebt sich der Begriff Hartstrahltechnik fortschreitend in einen höheren kV-Bereich.

b) Technisches zur Anwendung von Kontrastmitteln, einschl. zugehörige Anästhesieverfahren

J. Lackner und L. Völkel schildern **die Technik der intraoperativen Cholangiographie unter Verwendung des Röntgenbildverstärkers** (Röntgen-Bl., 10 [1957], S. 119—128). Nach dieser Arbeit genügen für die intraoperative Cholangiographie einige Ergänzungsteile, um gebräuchliche Operationstische für dieses Verfahren, das von üblichen durch Verwendung des dorsoventralen Strahlengangs abweicht, benutzbar zu machen. Die Zusatzeinrichtungen bestehen in einem freitragenden Tischplattenaufsatz mit Zubehörteilen. Für die beschriebene Technik werden u. a. folgende Vorteile genannt: Bessere Bildqualität, geringerer Streuzusatz und damit die Möglichkeit, auf eine Sekundärstrahlenblende zu verzichten, geringere Strahlendosis für Ärzte und Personal. Verfasser warnen aber davor, bei Verwendung des Bildverstärkers durch die bessere Detailerkennbarkeit bei der Durchleuchtung sich dazu verleiten zu lassen, auf die Aufnahme u verzichten. — J. Stauffer Lehman, B. J. Musser und H. D. Lykens beschreiben ihre Methode der **Herzventrikulographie** (Amer. J. Roentgenol., 77 [1957], S. 207—234), bei welcher entweder der rechte oder der linke Ventrikel transthorakal punktiert und das Kontrastmittel anschließend injiziert wird, ein Verfahren, das erstmalig 1936 angewandt wurde und seit 1951 mehr Verbreitung fand. Bei 77 Darstellungen dieser Art wurden gleichzeitig Druckmessungen und das Elektrokardiogramm durchgeführt. In einigen Fällen kam es zu Rhythmusstörungen, meist bei intramyokardialer Injektion, vereinzelt auch zu ernsterem anaphylaktischen Schock. — F. Grosse-Brockhoff, D. Koch, F. Loogen, G. Rotthoff, H. Vieten und K. H. Willmann berichten über **Kohlendioxyd als Kontrastmittel für die Röntgendarstellung des Herzens und der Gefäße** (Fortschr. Röntgenstr., 86 [1957], S. 285—291). In Übereinstimmung mit anderen Autoren kamen sie an Hand von Tierversuchen zu der Feststellung, daß Kohlendioxyd im Gegensatz zu Luft und anderen Gasen keine Gasembolie hervorruft. Die von den Autoren vorwiegend tierexperimentell bearbeitete Methode wurde vereinzelt bei entsprechender Indikation, z. B. Jodüberempfindlichkeit, auch beim Menschen ohne Schaden zur Kardangiographie und peripherer Arteriographie angewendet. Das gleiche Gebiet wurde in anderer Richtung von W. Höffken, R. Junghans und W. Zylka (Fortschr. Röntgenstr., 86 [1957], S. 292 bis 301) bearbeitet.

c) Röntgendiagnostik innerer Organe

K. Meinardus bespricht **das Röntgenbild geformter Exsudatmassen und Blutkoagula in der Pleurahöhle nach Thoraxoperationen** (Fortschr. Röntgenstr., 86 [1957], S. 592—597). Verfasser schildert sie als Schatten, welche in dicker Schicht der Restlunge oder der lateralen Thoraxwand adhärent sind, auch kugelige Formen aufweisen können und bei Umlagerung des Patienten ihre Form nicht wesentlich ändern. — E. Fischer beschreibt **Frühformen der verästelten Lungenverknöcherungen** (Fortschr. Röntgenstr., 86 [1957], S. 455—459) auf Grund eigener Beobachtungen. Verfasser betrachtet die knotenförmigen perlschnurartig angeordneten Kalkherde als Frühformen der verästelten Lungenverknöcherung und bestreitet die Berechtigung einer Typeneinteilung in verästelte und knotige Verkalkungen. Bei 35 000 Thoraxaufnahmen fanden sich 15 Frühformen und 1 Fall einer ausgeprägten verästelten Lungenverknöcherung. — H. Ritter und M. Eyband befassen sich mit dem **diagnostischen Wert eines lageveränderten Obermittellappenspaltes im Lungensagittalbild** (Fortschr. Röntgenstr., 86 [1957], S. 431—439). Die Autoren vertreten die Ansicht, daß bei einer sowohl in Bezug auf Höhe wie auf Thoraxhaltung normierten Aufnahmetechnik jede deutliche, nicht geklärte Abweichung der Interlobärlinie zu weiteren Untersuchungen Anlaß geben sollte. Eine Lageveränderung könne das einzige Zeichen einer Durchlüftungsstörung sein. Die Häufigkeit der Darstellung der Interlobärlinie wird an einem Material von 1600 Aufnahmen mit 70% bei Erwachsenen und 76% bei Kindern angegeben, von *Torelli* nach dieser Arbeit mit 81,5%, von anderen dagegen mit bedeutend geringeren Prozentsätzen. (Ref.: Die Darstellbarkeit hängt in hohem Maße von aufnahmetechnischen Faktoren wie auch der Bildgüte ab. Tatsächlich wird die Interlobärlinie in der Praxis meist zu wenig beachtet.) — J. Eberl berichtet über **das Bild des Ösophagus bei typischen Form- und Lageabweichungen** (Fortschr. Röntgenstr., 86 [1957], S. 447—455). Der Autor hebt an Hand schematischer Zeichnungen und typischer Röntgenbefunde die verschiedenen und meist wenig beachteten Möglichkeiten hervor, hierdurch Veränderungen und Gefäßanomalien im Mediastinum zu erfassen. — H. G. Wolf behandelt die **Röntgendiagnostik der Verdauungswege beim Neugeborenen unter besonderer Berücksichtigung der Untersuchung ohne perorale Kontrastmittel** (Fortschr. Röntgenstr., 86 [1957], S. 323—334). Die Kenntnisse über den physiologischen Luftgehalt des Abdomens beim Säugling am ersten Lebenstag bis zum Stadium des physiologischen Meteorismus nach 12 Stunden werden zusammengefaßt. Eine Statistik über 54 eigene Fälle mit Mißbildungen im Magen-Darm-Bereich und ein Vergleich mit den Zahlen anderer Autoren wird gegeben.

d) Röntgendiagnostik des Skelettsystems

M. Weiser bringt in einem Artikel über **die Hyperostosis frontalis interna** (Landarzt, Stuttgart, 33 [1957], S. 95—97) die Häufigkeit dieser Erkrankung bei Frauen in Erinnerung. Nach einer Statistik von *Henschen* war sie bei 40% aller Frauen jenseits des 40. Lebensjahres zu finden. Nach den Erfahrungen des Autors handelt es sich bei den von der Krankheit befallenen Frauen immer um mehr adipöse Typen. An Symptomen werden anhaltende, mittelstarke Kopfschmerzen, Beeinträchtigung des Denkvermögens (zum Morgagnischen Syndrom gehörig), in seltenen Fällen auch Gangstörungen und andere neurologische Symptome angeführt. — E. G. Mayer gab einen Beitrag zur **Differentialdiagnose zwischen Tumor und Entzündung bei Erkrankungen im Bereich der Schläfenbeine** (VIII. Tagung der Österreichischen Röntgengesellschaft, Mai 1957, Autoref.). Der Autor erwähnt u. a., daß nicht selten Fälle von Karzinomen des Mittelohrs klinisch unter dem Bild einer subakuten oder chronischen Entzündung verlaufen, schon weil ja in vielen Fällen die chronische Entzündung die Voraussetzung für die Entstehung eines Plattenkarzinoms sei. Oft weise die Begrenzung eines bestehenden Defektes und die frühzeitige Zerstörung des kompakten Labyrinthkernes auf den Tumorcharakter hin. Andererseits sei, wenn keine akute oder exazerbierte chronische Mittelohrentzündung bestehe, ein größerer Destruktionsherd in einem gut pneumatisierten und regulär verschatteten Warzenfortsatz immer tumorverdächtig. — E. P. Naudin und P. F. Girard befassen sich mit **den Fehlbildungen des Okzipitovertebralgelenks** (J. radiol. électrol., Paris, 38 [1957], S. 1—12), wobei auf die Wichtigkeit der Kenntnis dieser wenn auch seltenen Anomalien hingewiesen wird. Sie seien zum Teil wegen der Überlagerung durch das Felsenbein schwer darstellbar. Oft müsse die Tomographie angewandt werden. Eine Anzahl von Hilfslinien zur Lagebestimmung des Gelenks usw., welche in der einschlägigen Literatur beschrieben sind, wird demonstriert. — R. Pohl liefert einen Beitrag zur **Ätiologie des Tietze-Syndroms** (Wien. klin. Wschr., 69 [1957], S. 370 f.). Es handelt sich um eine zuerst von *Tietze* 1921 beschriebene Erkrankung, die in meist einseitiger Schwellung und Schmerzhaftigkeit im Bereich des 1. Rippenrings besteht, ein Krankheitsbild, das bisher trotz verschiedenster Deutungsversuche keine befriedigende Erklärung fand. Verfasser konnte bei seinen eigenen 6 Fällen immer eine Skoliose der oberen Brustwirbelsäule mit Asymmetrie des Thorax und eine vorausgehende stärkere Sport- oder Arbeitsbelastung nachweisen; er denkt daher an die Möglichkeit einer Schädigung in solchen Fällen durch asymmetrische Überlastung. — G. Viehweger äußert sich **zum Problem der Deutung der knöchernen Gebilde distal des Epicondylus medialis humeri** (Fortschr. Röntgenstr., 86 [1957], S. 643—652). Der Autor beschreibt hierbei ein Verfahren zur axialen Darstellung der Epikondylen, durch welches eine Apophysenabsprengung erkannt und bewiesen werden kann. — S. L. Weissman schildert die **Bursitis calcarea der Hüfte** (J. radiol. électrol., Paris, 38 [1957], S. 13—17), ihre Lokalisation, ihre Symptome und ihre Behandlung. Der Autor stellt an Hand von 5 eigenen Fällen fest, daß mit dieser schon länger bekannten, aber wenig beachteten Erkrankung heftigere Beschwerden verbunden sein können. Die Heilung bei seinen Fällen erfolgte teils mit, teils ohne Resorption des Kalkdepots.

e) Röntgendiagnostik der Gefäße außer der Aorta

H. Radke bringt einen Beitrag **zur Röntgendiagnostik peripherer Knochenmetastasen durch Arteriographie** (Fortschr. Röntgenstr., 86 [1957], S. 604—608). In einem im Standardbild unveränderten Kalkaneus ergab sich bei der Arteriographie eine umschriebene Kontrastanfärbung und Kontrastmittelretention, welche als Tumormetastase gedeutet wurde. Die Obduktion brachte eine Bestätigung der Diagnose. (Ref.: Ein weiterer Beitrag zu der ja oft erwähnten, in der Praxis aber wenig beachteten Tatsache, daß bei der üblichen Aufnahmetechnik Knochenmetastasen beachtlicher Größe röntgenlatent bleiben können, was keineswegs selten vorkommt.)

f) Röntgendiagnostik der Weichteile außerhalb der großen Körperhöhlen (Muskulatur, Drüsen- und Fettgewebe)

R. Seyss gibt einen Beitrag zur **Röntgendiagnostik von Mammatumoren** (Fortschr. Röntgenstr., 86 [1957], S. 356—363), ein Kapitel,

zu dem sich in den letzten Jahren die Arbeiten gehäuft haben. Er schildert seine Technik mit der Feinfokusröhre bzw. bei Vergrößerungsaufnahmen der Mamma. Der Autor hält die Methode zur Beobachtung von Veränderungen während der Bestrahlung für besonders wichtig, betont aber die Grenzen des Verfahrens, das z. B. nicht erlaubte, in einer stark mastopathisch veränderten Brust festzustellen, ob einer der Knoten entartet ist. — K. Fochem befaßt sich ebenfalls mit der **Mammographie** (ref. in Wien. klin. Wschr., 69 [1957], S. 364). Er weist u. a. auf die Unterschiede auch des Röntgenbildes im Zyklus und in der Gravidität hin. Es wurde u. a. der Versuch unternommen, die Mammographie als Schwangerschaftstest in die übrige Schwangerschaftsdiagnostik einzubauen.

II. Radiotherapie

a) Radiotherapeutische Technik

L. Jonsson, L.-G. Larsson und I. Ragnhult beschreiben einen **Scintillations-Detektor für die Lokalisation γ-strahlender Isotopen am Lebenden** (Acta radiol., 47 [1957], S. 217—228). Die motorisch getriebene Apparatur tastet sozusagen unter gleichzeitiger Registrierung die interessierenden Körperpartien nach Gammastrahlung ab, so daß man ein approximatives Bild über die Verteilung der gammastrahlenden Isotope im Körper erhält. — W. Haring behandelt **die Entwicklung der Siebbestrahlung** (Strahlentherapie, 102 [1957], S. 479—482). Verfasser sieht in der Inhomogenität auch in der Tiefe einen sehr wesentlichen Faktor. Er bestrahlt daher einmalig oder in wenigen Sitzungen mit sehr hohen Einzeldosen. Durch starke zeitliche Fraktionierung werde nämlich der Siebcharakter zu sehr verwischt. — B. Swart entwickelt ein Verfahren für **die Intensivbehandlung großer oberflächennaher Tumoren mittels Siebschichtbestrahlung** (Strahlentherapie, 102 [1957], S. 468—478). Das Prinzip besteht in der Zwischenschaltung eines starren, exakt anliegenden Blei-Raster-Siebes, wobei die Röntgenröhre diskontinuierlich in zwei Ebenen bewegt wird. Der Effekt ist, wie Abbildungen zeigen, eine ziemliche Admassierung der Strahlung nahe der Unterfläche des Siebs. Dabei bleibt aber die Hautschonung, wie sich erwies, durch die ausgesparten Kutisstreifen gewahrt, und es konnten hohe Dosen verabfolgt werden. (Ref.: Die Art des Siebes ist hierbei also eine andere als bei der gewöhnlichen Siebbestrahlung, bei welcher Bleigummiplatten mit runden Lochungen verwendet werden.)

b) Radiotherapie maligner Tumoren und ihrer Metastasen

A. Vonessen stellte **Beobachtungen an post operationem bestrahlten Karzinomen des Collum uteri** (Strahlentherapie, 102 [1957], S. 448 ff.) an. In 60 von 158 operierten Fällen fanden sich bereits bei Beginn der Nachbestrahlung Rezidive. 96 Fälle konnten 5 Jahre und länger beobachtet werden, von denen ebenfalls etwa 1/3 bei Beginn der Bestrahlung einen Rest- oder Rezidivtumor hatte. Verfasser kommt u. a. zu dem Schluß, daß die Nachbestrahlung oft zu spät eingeleitet wird. Als günstigsten Zeitpunkt bezeichnet er die dritte Woche nach der Operation. — R. Haubrich und P. Thurn bringen einen Beitrag **zur Siebbestrahlung der Bronchialkarzinome** (Strahlentherapie, 102 [1957], S. 180—193), basierend auf 54 Fällen, welche mit der Siebbestrahlung behandelt wurden und 51 Fällen, welche die konventionelle Röntgentiefentherapie erhielten. Zum Vergleich standen 106 unbehandelte Fälle gegenüber. Hierbei erwies sich die Siebbestrahlung als besser verträglich und klinisch erfolgreicher und vergrößerte die Lebenserwartung. (Ref.: Wir können aus eigener Erfahrung die auffallend bessere Verträglichkeit der Siebbestrahlung in solchen Fällen trotz hoher Dosen bestätigen. Da die Siebbestrahlung keine großen Kosten verursacht und keiner komplizierten Dosiserrechnung bedarf, ist sie auch für Röntgenabteilungen mit knappen Mitteln kein Problem.) — R. McWhirter bespricht **die Stellung der Strahlentherapie in der Behandlung des Brustkrebses** (Strahlentherapie, 102 [1957], S. 456—465) und kommt zu dem Schluß, daß die radikale Mastektomie überschätzt werde, die einfache Mastektomie in Kombination mit Strahlentherapie jedoch relativ gute Ergebnisse zeitige. Für manche Fälle empfiehlt Verfasser trotzdem die radikale Mastektomie, die aber nicht als endgültige Lösung angesehen wird. Die beachtenswerte Arbeit beruht auf einem Krankengut von 2507 Fällen, kann hier aber in ihren Einzelergebnissen, auch wegen ihrer statistisch etwas von der Norm abweichenden Grundlage, nicht gebracht und sollte von Interessenten im Original eingesehen werden. Erwähnt sei nur, daß mit der kombinierten Methode des Autors bei den von ihm in die operable Gruppe eingereihten Kranken, entsprechend den Stadien nach Steintal I und II, die der Autor jedoch selbst nicht verwendet, eine 5-Jahres-Überlebensdauer bei 58%, eine solche von 10 Jahren bei 39% erzielt wurde. — A. Kohler, München, sprach über die **Bedeutung der Vorbestrahlung bösartiger Geschwülste** (VIII. Tagung der Österreichischen Röntgengesellschaft, Mai 1957). Von seinen 459 vorbestrahlten Mammakarzinomfällen aller Stadien leben nach 10 Jahren 41%. Bei Frühoperation nach der Bestrahlung sei eine radiotherapeutische Vollbelastung unmöglich; sie verzichte auf die örtliche und allgemeine Erholung nach der Bestrahlung wie auch auf die im späteren Verlauf entstehende Schutzfunktion gegen das Krebswachstum im vorbestrahlten Gebiet. — O. Bismarck äußert sich ebenfalls, aber in anderer Richtung **zur Vorbestrahlung des Brustkrebses** (Strahlentherapie, 102 [1957], S. 466 f.). Er empfiehlt, in einem Zeitraum von 15 Tagen die kurative Volldosis einzustrahlen und am 16. Tag die Operation vorzunehmen. Die radiologische Hautreaktion erreiche bei diesem Vorgehen ihren Höhepunkt erst dann, wenn die operative Wundheilung weit vorangeschritten ist. (Ref.: Die Abneigung gegen die Vorbestrahlung beruht zum Teil auf der bei den alten Methoden um Monate hinausgeschobenen Operation.). — H. R. Schinz berichtet über **Ergebnisse der Strahlenbehandlungen von Harnblasengeschwülsten** (Fortschr. Röntgenstr., 86 [1957], S. 363—373) mit flüssigem Radiokobalt in Bardex-Ballon-Katheter. Die dort beschriebene Behandlung nimmt 8 bis 10 Tage in Anspruch. Sie bedeute aber für die Umgebung eine gewisse, eventuell die zulässige Dosis überschreitende Strahlenbelastung. Von 61 Patienten mit malignen Blasenpapillomen, die auf diese Weise behandelt wurden, blieben drei 5 Jahre, sieben 4 Jahre und sieben 3 Jahre rezidivfrei. Schwerere Fälle wurden mit Betatronbestrahlung behandelt. Bei kurativer Zielsetzung konnte bei 29 Patienten in 9 Fällen Beschwerdefreiheit erzielt werden, davon waren 2 Patienten 4 Jahre nach Bestrahlungsabschluß rezidivfrei.

c) Radiotherapie nichtkrebsartiger Krankheiten

Zu lebhaften Diskussionen hat ein Merkblatt des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose geführt, das die Röntgenbestrahlung tuberkulöser Lymphdrüsen kategorisch ablehnt. W. Seelentag wendet sich in einem temperamentvollen Artikel, **Gedanken zum Merkblatt über die Tuberkulose der peripheren Lymphknoten** (Bayer. Ärztebl., 12 [1957], S. 47 f.), u. a. sowohl gegen diese Stellungnahme wie auch gegen die im Merkblatt angegebene Differentialdiagnose, bei welcher das bisher nicht sicher als existent nachgewiesene branchiogene Karzinom und die seltenen Zysten im Vordergrund stehen. Man vergleiche auch den Artikel von H.-F. Müller zu diesem Thema (Münch. med. Wschr., 99 [1957], S. 377 bis 381). (Ref.: Unseres Erachtens bedarf die ausnahmslose Ablehnung eines seit Jahrzehnten weitgehend anerkannten Verfahrens in einem Merkblatt, das als maßgebend gilt, einer gesicherten statistischen und nicht auf einseitigem Material aufgebauten Begründung, die u. W. bisher noch aussteht. Auch differentialdiagnostische Erwägungen an einer solchen Stelle sind für den Patienten eventuell von schicksalhafter Bedeutung und daher ebenfalls entsprechend zu belegen, wenn sie, wie im vorliegenden Falle, wesentlich von dem abweichen, was als durchschnittliche Erfahrung gilt.)

III. Strahlenbiologisches und Verwandtes

G. von Hevesy bringt in einem Vortrag über **die Bedeutung der Radio-Isotopen-Forschung für Medizin und Biologie** (Strahlentherapie, 102 [1957], S. 341—354) u. a. eine Tabelle der natürlichen Strahlung, der wir ausgesetzt sind. Sie errechnet sich, wenn die Höhenstrahlung in Meereshöhe gemessen wird, auf einen Wert von 97 Milliröntgen. Nach dieser Tabelle wird der Hauptbeitrag mit 45 Milliröntgen durch die Gammastrahlung der Umgebung geliefert, ein überraschend hoher Anteil aber durch den Gehalt des Körpers an radioaktivem Kalium 40, was mit 20 Milliröntgen angegeben wird; Menschengedränge, Muskelarbeit, alpine Touren usw. erhöhen nach dieser Arbeit die Dosis, ohne daß aber dabei Schäden zu befürchten wären. — M. Weiser behandelt die für die Durchleuchtungsarbeit wichtigen Zusammenhänge zwischen **Dunkeladaptation und Irisalterung** (Röntgenbl., 10 [1957], S. 16—21). Wenn man nach Verfasser die in 24 Stunden erreichte Adaptation mit 100% ansetzt, sind es nach 20 Minuten nur etwa 11%. Als Beispiel für die Steigerungsfähigkeit der Adaptation nach Stunden wird der große Helligkeitseindruck angeführt, den man bei nächtlichem Erwachen vom Sternenhimmel hat. Nicht genügend beachtet werde die Alterung der Iris und die damit zusammenhängende fortschreitende Einschränkung der Pupillenweite, wodurch z. B. ein Vierzigjähriger in der Dunkelheit doppelt so viel Licht erhält wie ein Sechzigjähriger. Nach Verfasser wären experimentelle Arbeiten in dieser Richtung sowie über verwandte Probleme notwendig. (Ref.: Nach unseren Erfahrungen bieten Leuchtschirmfolien oft auf Kosten der Helligkeit eine Schärfe, welche beim Durchleuchten aus physiologischen Gründen nicht genutzt werden kann. Außer bei dem sehr teueren Bildwandler liegen vielleicht hier weitere Entwicklungsmöglichkeiten.) —

Koch-Weser berichtete auf dem III. Jahreskongreß der amerikanischen Gesellschaft für Kernmedizin über **die Verwertbarkeit von mit C^{14} etikettierten Verbindungen in der Tuberkuloseforschung** (ref. in Atompraxis, 3 [1957], S. 151 f.). Solche Verbindungen wurden sowohl zur Untersuchung über den Stoffwechsel der Tuberkelbazillen, z. B. unter Streptomycinwirkung, wie auch zum Nachweis ihrer Vermehrung im Gewebe benutzt, ferner zur Verfolgung der Vorgänge der bakteriziden Wirkung von Isoniazid bei Tuberkelbazillen.

IV. Strahlenschädigungen, Strahlengefährdung und Strahlenschutz

a) Strahlenschädigungen, Nebenwirkungen, Strahlenintoxikation usw.

Th. Döpper berichtet über **die strahleninduzierte Harnstauung** (Strahlentherapie, 102 [1957], S. 201—208), worunter eine Harnstauung im Gefolge der Strahlentherapie mit hohen Dosen verstanden wird, wie sie insbesondere bei Genitaltumoren notwendig sind. Diese Harnstauungen werden durch bindegewebige Stenosierungen der Ureteren hervorgerufen. Eine große Schwierigkeit liege darin, daß das Krankheitsbild einer unaufhaltsamen Krebsausbreitung zum Verwechseln ähnlich sei und oft in solchen Fällen nochmalige Bestrahlung verlangt werde. Der Autor empfiehlt daher pyelographische Untersuchung vor Beginn der Bestrahlung und bei neuerlichen Symptomen. Eine passagere Frühstauung, die ebenfalls zu Maßnahmen zwingt, wird von der definitiven Harnstauung unterschieden. Frühsymptome seien Kreuzschmerzen dumpfer Art, Schmerzen, die bis zur Vorderseite der Oberschenkel ausstrahlen, Brechreiz, Blasen- und Darmtenesmen. Drohende Symptome, vor allem im Spätstadium, seien lanzinierende ischialgieartige Schmerzattacken und schließlich der reflektorische Darmverschluß.

b) Strahlenschutz in Röntgendiagnostik, Radiotherapie sowie bei sonstiger Verwendung radioaktiver Substanzen

R. Jaeger berichtet über **Erweiterungen und Ergänzungen der internationalen Strahlenschutzempfehlungen** (Strahlentherapie, 102 [1957], S. 582—589). U. a. wird eine Tabelle gebracht, welche die Strahlenbelastung der Bevölkerung Großbritanniens schätzungsweise, soweit sie von außen einwirkt, bringt. Die Strahlendiagnostik ist hieran mit 22% beteiligt, das Fernsehen mit 1%, die Uhren-Leuchtziffern mit 2%, die Atombombenexplosionen mit nur 0,03%. Verfasser kommt zu dem Schluß, daß zwischen der Belastung durch die Umgebungsbestrahlung und der maximal zulässigen Strahlendosis uns sowohl für die zusätzliche äußere wie für die innere Einstrahlung (von inkorporierten radioaktiven Substanzen her) höchstens ein bis zwei Zehnerpotenzen zur Verfügung stehen, innerhalb deren sich die Strahlenbelastung des Individuums bewegen dürfe. In Hinsicht auf die Strahlengenetik seien weitere Erhebungen über das natürliche Strahlenniveau und die durch zivilisatorische Einflüsse hinzukommenden Strahleneinflüsse während der Generationszeit von 30 Jahren notwendig. (Ref.: Die erforderlichen praktischen Folgerungen für die ärztliche röntgenologische Tätigkeit sind von weittragender Natur. Bereits jetzt wird verlangt, die für das Röntgenpersonal zulässige Dosis auf 0,1 r pro Woche [1]) herabzusetzen. Praktisch wenig berücksichtigt wurde bisher bei uns der in bezug auf die Strahlenbelastung der Gesamtpopulation sehr viel wichtigere Patient, der mit veralteten Röntgenapparaten, geringen Schutzfilterungen usw. nach Gutdünken strahlenbelastet werden durfte, oder, weil z. B. in mittleren und kleineren Krankenhäusern entsprechende Einrichtungen fehlten, belastet werden mußte. Auch hier wird eine grundlegende Änderung notwendig sein. Wer ernstlich den Strahlenschutz der Bevölkerung verbessert haben will, wird auch dafür Sorge tragen müssen, daß die Röntgenunkostentarife entsprechend den wesentlich höheren Aufwendungen, welche die Beschaffung und die Amortisation von Hochleistungsapparaten, der Mehrbedarf an röntgentechnischem Personal, die beträchtlichen Mehrkosten aus Strahlenschutzgründen im baulichen Sektor usw. zwangsläufig mit sich bringen, erhöht werden. Nur dann können die besprochenen Forderungen in bezug auf Strahlenschutz nicht nur gestellt, sondern auch realisiert werden, worauf es ja schließlich ankommt.)

---

[1]) Es handelt sich hierbei um die auf die Dauer maximal zulässige Wochendosis für ganzjährig in Strahlenbetrieben Beschäftigte entsprechend 5 r pro Jahr für den Körper einschließlich der Gonaden, ausschließlich von Hand und Unterarm sowie Fuß und Knöchel, für welche höhere Dosen als zulässig betrachtet werden. Herkömmlich wird diese Dosis als Toleranzdosis bezeichnet, was nicht selten zu Mißverständnissen führt. Im übrigen ist entgegen auch in der medizinischen Literatur zu findenden Angaben hiermit lediglich die somatisch zulässige Dosis gegenüber früher wesentlich reduziert; die für das Keimgut zulässige und damals im Gegensatz zu heute gesondert behandelte war bereits in den 40er Jahren 0,125 r pro Woche.

Anschr. d. Verf.: Chefarzt Doz. Dr. med. F. Ekert, München 8, Krankenhaus r. d. Isar, Ismaninger Straße 22.

Buchbesprechungen

H. Elbel u. F. Schleyer: **Blutalkohol.** Die wissenschaftlichen Grundlagen der Beurteilung von Blutalkoholbefunden bei Straßenverkehrsdelikten. 2. Aufl., völlig neu bearb., 226 S., 53 Abb. Preis: Gzln. DM 27,—.

Auf Grund der Weltliteratur und auch zahlreicher eigener Forschungen und Forschungen der Mitarbeiter hat es der Leiter des Bonner Institutes für gerichtliche Medizin zusammen mit seinem Oberarzt unternommen, die wissenschaftlichen Grundlagen für die Beurteilung der Alkoholbeeinflussung von Verkehrsteilnehmern darzustellen. Das Erfreuliche an dieser Monographie ist die von praktischen Erwägungen unabhängige Gründlichkeit und Kritik, von denen die Ausführungen geleitet werden. Verff. beschäftigen sich mit der Methodik der Bestimmungen, der Physiologie und Pharmakologie der Alkoholwirkung, den Fehlermöglichkeiten bei der Blutalkoholbestimmung, den Relationen zwischen dem Blutalkoholspiegel und der Blutalkoholwirkung, dem Einfluß von Medikamenten und anderen Mitteln auf die Alkoholwirkung; sie gehen schließlich auf die Bewertung der Blutalkoholbefunde im Strafverfahren und im Versicherungsrecht ein und bringen noch eine Statistik der alkoholbedingten Verkehrsunfälle. Das Schrifttum ist sorgfältig und ausführlich zusammengestellt. Auch werden die einschlägigen gesetzlichen Bestimmungen und die Entscheidungen des BGH und oberer Gerichte zitiert. Von Einzelheiten sei hervorgehoben, daß sich die Verff. nicht nur mit einer Alkoholwirkung beschäftigen, wie sie bei der groben ärztlichen Untersuchung auffällt, sondern gerade mit den Feinschädigungen einschließlich der Qualitäten der Schädigung des Sehvermögens, die bei der gewöhnlichen Untersuchung nicht auffallen. Das Buch warnt vor Übertreibungen, betont aber mit exakter wissenschaftlicher Begründung alles das, was man auf Grund der Feststellung des Blutalkohols wirklich schließen kann, ohne Gefahr zu laufen, jemandem Unrecht zu tun. Die vorgenommenen Modellversuche werden nach Zahl und Art eingehend geschildert. Demjenigen Leser, der mit den Grundlagen der Begutachtung von Blutalkoholbefunden noch gar nicht vertraut ist, muß geraten werden, sich zunächst in einem kurz gefaßten Lehrbuch, etwa in dem von *Ponsold*, zu orientieren und danach Einzelheiten, die sein Interesse beanspruchen, in der vorliegenden Monographie nachzulesen. Diese Lektüre wird ihn bis an die Grenzen unseres gegenwärtigen Wissens heranführen. Das Buch muß warm empfohlen werden. Prof. Dr. med. *B. Mueller*, Heidelberg.

H. Vonderbank: **Aureomycin und Achromycin. Klinische Wirkungen und deren experimentelle Grundlagen.** 662 S., Editio Cantor, Aulendorf 1956. Preis: Gzln. DM 36,—.

Dieses riesige Sammelreferat über die beiden Breitspektrum-Antibiotika (mehr als 4000 Literaturstellen!) ist vorwiegend auf den Kliniker und Praktiker zugeschnitten, der ja das Weltschrifttum — selbst wo er speziell interessiert ist — einfach nicht mehr überblicken kann. Daher werden neben der reinen Pharmakologie und den mikrobiologischen Fragen hauptsächlich die Voraussetzungen und Ergebnisse der therapeutischen Anwendung (nach Fachgebieten unterteilt) behandelt. So entstand ein hervorragend übersichtliches Nachschlagwerk. Priv.-Doz. Dr. med. *W. Trummert*, München.

G. Seifert u. J. Oehme: **Pathologie und Klinik der Cytomegalie.** 120 S., 47 teils farb. Abb., VEB Georg Thieme, Leipzig 1957. Preis: Gzln. DM 19,60.

Die vorliegende Monographie ist das Ergebnis einer Gemeinschaftsarbeit von Pathologen und Kinderkliniker, in der die Nosologie der Zytomegalie (Z.) auf Grund von 83 eigenen Beobachtungen und unter Verwertung der Weltliteratur dargestellt wird.

Die vorwiegend im frühen Kindesalter und auffallend häufig bei Frühgeburten auftretende Z. zeigt eine starke Syntropie mit der plasmazellulären Pneumonie. Sie wird als intrauterine Virusinfektionskrankheit aufgefaßt. Eine gleichartige sichere Viruserkrankung ist bei Nagetieren verbreitet, Kontakt der Mütter mit Tieren häufig nachweisbar. Verff. rechnen die Z. zu den Anthropozoonosen mit fakultativer Pathogenität. Pathologisch-anatomisch finden sich die typischen Riesenzellen isoliert in Kopfspeicheldrüsen in 10% aller Sektionen von Säuglingen und Kindern unter 14 Jahren sowie generalisiert in inneren Organen (Lunge, Niere, Leber, Pankreas, Kopfspeicheldrüsen, Schilddrüsen usw.). Die Z. verläuft beim Neugeborenen ähnlich dem Morbus hämolyticus neonatorum, beim jungen Säugling in verschiedenen Verlaufsformen: eine pulmonale

(interstitielle Pneumonie!), eine hepatosplenomegale, der Lues connata ähnlich, und eine zerebrale, gastrointestinale und renale Form.

Die vorzüglich ausgestattete Monographie gibt ein gutes Bild der anatomischen und klinischen Befunde sowie eine umfassende Literaturübersicht. Das besondere Verdienst der Verff. ist, gezeigt zu haben, daß die Z. keinesfalls eine seltene Erkrankung ist, sondern wahrscheinlich große allgemeine Bedeutung besitzt.

Prof. Dr. med. *W. Büngeler*, München, Path. Inst. der Universität, Thalkirchner Str. 36.

Kongresse und Vereine

7. Lindauer Psychotherapiewoche, veranstaltet im Rahmen der allg. ärztl. Gesellschaft für Psychotherapie

vom 6. mit 11. Mai 1957 in Lindau (Bodensee)

Das Geschenk der 7. Lindauer Woche bekam 1957 beinahe weihnachtlichen Charakter, weil die Teilnehmer am 1. Tage den schönen Bodenseeort unter einer Schneedecke bis zu 5 cm vorfanden, die sich allerdings in den nächsten Tagen schnell auflöste. Das außergewöhnlich reiche Programm[1]) hatte fast 600 Teilnehmer nach Lindau gerufen, die den vielseitigen Darlegungen zum großen Teil vollzählig und mit größtem Interesse folgten. Montag, den 6. Mai gab nach einer kurzen allgemeinen Einführung des Leiters, Prof. Ernst Speer, der weltbekannte Begründer der **Daseinsanalyse** Ludwig Binswanger einen souveränen Überblick über deren **Beziehung zur Psychotherapie.** Nicht nur die meisterhafte Darstellung des tiefgründigen Gegenstandes und seiner kritisch-sachlichen Abgrenzung von eigentlicher Psychotherapie, sondern vor allem auch die gütig verständnisvolle menschliche und die echt bescheidene forscherische Haltung schlugen die Hörer in Bann, so daß schwer zu entscheiden war, ob der Begrüßungs- oder der Dankbeifall intensiver ausfiel. H. Häfner, München, der bekannte Verfasser des schönen Buches über die Gewissensproblematik, stellte anschließend die hier vorliegenden Beziehungen klar und anschaulich heraus, und in einem folgenden Kolloquium fanden zahlreiche Diskussionsredner Gelegenheit sich zu äußern. Daß **Daseinsanalyse** „diesseits" von gesund und krank steht, die eigentlichen medizinisch-psychologischen oder gar psychotherapeutischen Probleme also anthropologisch umfaßt, aber keineswegs eine neue psychotherapeutische Methode bedeutet, war sicher für viele Hörer sehr wichtig zu erfahren. Fragen der psychotherapeutischen Praxis erörterten am 2. Tage J. Cremerius, München, hinsichtlich **analytischer Bedingtheit diabetischer Gesamtverläufe,** wobei jede, auch „psychosomatische" Einseitigkeit gründlich und kritisch vermieden wurde. B. Stokvis, Leyden, gab eine exakte **Erfolgsstatistik** aus der Leydener psychosomatischen Zentrale, an der für den Praktiker besonders wichtig war, daß nur 5—10% (!!) der Patienten einer psychosomatischen Zentrale eigentlich analytischer Psychotherapie bedürfen, eine Feststellung, die besonders deutlich zeigt, wie hoch die Erfolgsziffer exakter aktiv-klinischer Psychotherapie (Hypnose, autogenes Training, common sense = Psychagogik) in der allgemeinen Praxis sein kann, wenn der Arzt durch entsprechende Kurse theoretisch und technisch ausreichend geschult ist. Ein Vormittag gehörte Ernst Kretschmer, Tübingen, und seinen Mitarbeitern für eine Darlegung des Problems **„Schizophrenie und Psychotherapie".** Im Sinne der von *Ernst Kretschmer* geschaffenen Tradition waltet hier ein vorbildliches Gleichgewicht in der Wertung konstitutioneller, kritisch klinischer und medizinisch-psychologischer Erfahrungen und Anschauungen. In diesen von dem Leiter klar und sicher entworfenen Grenzen zeigte W. Th. Winkler besonders eindrucksvoll, wie die Entwicklung einer dynamisch entwicklungsverfolgenden Phänomenologie gegenüber den mehr statischen früheren Bestrebungen ähnlicher Art den Weg zu einer gezielten Psychotherapie bei Schizophrenen eröffnet. Am Nachmittag sprach der Professor für Psychophysiologie der Universität Montreal, Canada, W. Luthe, über **„testpsychologische Objektivierung spontaner Persönlichkeitsentwicklung im autogenen Training".** Es handelt sich um die erste objektiv psychologische Verifizierung von Befunden, die in der autogenen Erfahrung seit Jahrzehnten Aufmerksamkeit erregen: Die tiefgreifenden Persönlichkeitswandlungen bei jahrelang fortgesetztem sorgfältigem autogenem Training der Unterstufe ohne jede analytische oder sonstige Ergänzung, wie sie selbstverständlich nur bei wenig oder gar nicht neurotischen Menschen möglich ist. Die von *Luthe* demonstrierten Zeichentests ließen diese innere Wandlung eindrucksvoll erkennen. Die Unentbehrlichkeit rein ärztlicher und medizinischer Begrenzung wirklicher seelischer Krankenbehandlung, wie sie z. Z. grundsätzlich namentlich unter dem Aspekt der Bionomie möglich ist, betonte am letzten Tage abschließend J. H. Schultz. An den Nachmittagen gaben Hans-Carl Leuner, Marburg, und Martha Schultze-Niemann, Görlitz, außerordentlich anregende und wertvolle Demonstrationen aus dem Bereich des Bilderlebens, wobei der erste mehr in sein experimentell-katathymes Schauen z. T. mit Demonstrationen von Patienten, die zweite mehr in die Problematik dämonischer Motive in Bildschaffen und Bildschauen einführten.

So stellte auch diese Lindauer Psychotherapiewoche wieder eine außerordentlich wertvolle Wegleitung für die psychotherapeutische Forschung und Praxis dar, und alle Teilnehmer waren sich in der freudigen Hoffnung einig, auch 1958 wieder im schönen Lindau von dem verdienten Begründer der Lindauer Woche begrüßt und verwöhnt zu werden.

Prof. Dr. med. *J. H. Schultz*, Berlin-Charlottenburg 9, Bayern-Allee 17.

[1]) Über die wertvollen Beiträge aus der Landesklinik Tiefenbrunn, aus dem Gebiete der Psychohygiene und der wissenschafts-theoretischen Grundlegung der Neurosenlehre kann aus Raummangel nicht eingehender berichtet werden.

Gesellschaft der Ärzte in Wien

Wissenschaftliche Sitzung am 15. Februar 1957

G. Grabner und A. Neumayr: **Eine neue Methode zur fortlaufenden Registrierung der Leberdurchblutung am Menschen.** Es wird über eine neue Methode zur fortlaufenden Registrierung der Leberdurchblutung berichtet, deren Hauptvorteil neben der gleichzeitigen Registrierbarkeit des Lebervenendruckes oder des Pfortaderdrucks vor allem darin besteht, daß sie erstmalig auch am Menschen eine kontinuierliche Beobachtung des Verhaltens der Leberdurchblutung unter den verschiedensten physiologischen und pharmakologischen Verhältnissen ermöglicht. Das Prinzip des Verfahrens beruht auf der Messung der „erzwungenen" Wärmekonvektion, wobei das Meßelement an der Spitze eines doppellumigen Cournandschen Katheters angbracht ist. Der so armierte Katheter wird in üblicher Weise in eine Lebervene vorgeschoben. Änderung des elektrischen Widerstandes des über die Bluttemperatur aufgeheizten Meßelementes können über eine Wheatstonesche Brücke leicht gemessen und über ein Spiegelgalvanometer fortlaufend graphisch registriert werden. Die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Schreibung der Leberdurchblutung ergibt sich aus der Tatsache, daß gerade in der Leber mehrere, teils autonome Regulationsmechanismen tätig sind, die einer pharmakodynamisch bedingten Änderung der Durchblutung vielfach entgegentreten und so zu mehrphasischen Kurvenabläufen führen. Dieses Verhalten wird an einigen Kurven betreffend den Einfluß von Adrenalin und Noradrenalin auf die Leberdurchblutung dargestellt.

L. Navratil und R. Wenger: **Magenresektion und Trunksucht:** An einem unausgelesenen Material von 500 männlichen Alkoholikern, die in den Jahren 1954—1956 in die Niederösterreichische Landes-Heil- und Pflegeanstalt Gugging eingewiesen wurden, wurde festgestellt, daß bei 20,6% dieser Patienten eine Magenresektion durchgeführt worden war. Für die Häufung von Magenresezierten unter Trinkern werden verschiedene ursächliche Faktoren in Betracht gezogen, wobei auf die Angabe nahezu aller magenoperierten Trinker, daß sie seit der Resektion alkoholintolerant sind, besondere Aufmerksamkeit gelenkt wird. Es wird empfohlen, bei der Indikationsstellung zur operativen Behandlung des Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs das Risiko der Entstehung eines chronischen Alkoholismus nicht außer acht zu lassen. Ulkuskranke, vor allem aber Resezierte stellen eine Menschengruppe dar, bei der eine Prophylaxe der Trunksucht besonders einzusetzen hätte. Wenn es möglich wäre, diese Menschen vom Alkohol fernzuhalten, könnte die Zahl der anstaltsbedürftigen Alkoholiker nicht unbeträchtlich vermindert werden (vgl. d. Wschr. [1955], S. 1457).

Aussprache: G. Salzer: Ergänzend wird aus den Nachuntersuchungen der Klinik *Denk* an 1300 resezierten Ulkuskranken festgestellt, daß unter diesen nur 2 seit der Operation keinen Alkohol vertragen. Außerdem bekamen wir häufig Briefe, in denen die Angehörigen sich beklagen, daß der Patient seit der Entlassung viel Alkohol konsumiert. Allerdings darf die Möglichkeit, nach der Magenresektion zum Säufer zu werden, nicht zu einer Ablehnung der Resektion überhaupt führen, da diese bei strenger Indikationsstellung ausgezeichnete Ergebnisse — in unserem Material 97% volle Arbeitsfähigkeit — ergibt.

W. Solms: Bei der Erfassung des Alkoholismus muß zwischen dem chronischen Alkoholismus (der früheren Form, der Sucht) und dem Alkoholismus chronicus (der späteren Form mit alkoholbedingter körperlicher Schädigung) unterschieden werden. Das Material der Redner bezieht sich offenbar vorwiegend auf die 2. Gruppe (hohe Zahl der Delirien, Material aus einer Heilanstalt). Der Zeitraum zwischen dem (meist sicher festlegbaren) Beginn der Trunksucht und der ersten ärztlichen Intervention beträgt durchschnittlich 11—13 Jahre (*Amark*, eigene Erfahrung). Im dargestellten Material ist der durchschnittliche Abstand sicher noch größer. Somit kann nicht sicher gesagt werden, was zuerst besteht, Trunksucht oder Magenbeschwerden. Im übrigen wird die Art des Trinkens beim Alkoholiker diskutiert.

E. Menninger-Lerchenthal: Bei der Betrachtung der Zusammenhänge zwischen Magengeschwür bzw. -resektion und Alkoholismus muß der Tabakabusus einbezogen werden!

R. Boller: Es ist sehr begrüßenswert, daß die Herren Navratil und Wenger meine Feststellung über die Häufigkeit des chronischen Alkoholismus nach Magenresektion an einem großen Material bestätigt haben. Wir hören in jedem Semester von irgendwelchen schädlichen Folgen der Magenresektion. Heute war es der Alkoholismus, letzthin die Tuberkulose; dabei ist — nebenbei bemerkt — auch zwischen der Unheilbarkeit der Tuberkulose des Magenresezierten und der Trunksucht ein Zusammenhang. Obwohl wir diese Nachteile alle kennen, haben wir gerade heute von Kollegen Salzer gehört, daß 97% der von ihm wegen eines Ulkus Resezierten beschwerdefrei und arbeitsfähig seien. Diese Diskrepanz der Zahlen ist mir unverständlich, weil etwa 2% aller Berenteten wegen eines Ulkus Magenresezierte sind, und von den Magenresezierten mit Beschwerden nach meiner Erfahrung aber nur 15% in die Rente gehen. Ich glaube, daß die Notwendigkeit des von mir so oft vorgeschlagenen Pflichtkonsiliums vor der Magenresektion bei nicht unmittelbarer vitaler Indikation sich mehr und mehr abzeichnet, und es ist gar kein Zweifel, daß bei der Entscheidung, ob ein Ulkus reseziert werden soll oder nicht, der Psychiater ein gewichtiges Wort mitzusprechen hat.

Schlußwort: Nach unserer Erfahrung „vertragen" Magenresezierte den Alkohol insofern gut, als nach dem Alkoholgenuß keine Magenbeschwerden mehr auftreten. Magenresezierte sind jedoch alkoholintolerant bzw. werden schneller berauscht. Da Trinker auch häufig starke Raucher sind, wäre es durchaus möglich, daß bei der Häufigkeit von Ulkuskranken unter chron. Alkoholikern auch der Nikotinabusus eine Rolle spielt. Ohne den Wert der Magenresektion für die Ulkusbehandlung herabsetzen zu wollen, möchten wir doch glauben, daß Ulkuskranke, die zu chronischem Alkoholismus neigen, eher nicht operiert werden sollten.

E. Gisinger (a. G.): **Der Eisenmangel in seinen theoretischen und therapeutischen Aspekten.** Auf Grund von sechsjährigen Erfahrungen in Forschung, Klinik und Therapie auf dem Gebiete des Eisenstoffwechsels werden nach einer Skizzierung der Grundlagen und der Physiologie die Symptomatik des Eisenmangels besprochen, wobei besonders die Bedeutung der Transferrinbestimmung zusätzlich zur Serumeisenbestimmung betont wird; denn in einem Material von 1012 Patienten fand sich in rund 1800 Untersuchungen nur bei Sideropenie eine Vermehrung des Transferrins; bei allen anderen Zuständen mit erniedrigtem Eisenspiegel ist das Transferrin vermindert. Die oralen Eisenbelastungsversuche werden nur zur Aufdekkung von Eisenresorptionsstörungen als notwendig erachtet. Weiters wird auf die ausgeprägte Fettresorptionsstörung bei Sideropenie hingewiesen, welche als Folge der Verminderung der eisenhaltigen Zellfermente in der Darmmukosa angesehen wird, da bei anderen Anämien, z. B. bei perniziöser Anämie, keine Fettresorptionsstörung besteht. Für die Untersuchung mit radioaktivem Eisen wird eine neue Berechnungsmethode kurz demonstriert, welche den Vorteil hat, daß sie von den kurzzeitigen Schwankungen des Plasmaeisengehaltes und des Plasmaeisenumsatzes relativ abhängig ist. Auch gestattet diese Methode, die Menge des für die Hämoglobinbildung „leicht verfügbaren Eisens" zu berechnen. Nach Darlegung der Pathogenese von Eisenmangelzuständen wird die orale und parenterale Eisentherapie besprochen, wobei auch auf den Wirkungsmechanismus der Ferrisaccharate eingegangen wird. Daß der Eisenzucker nur über das retikuloendotheliale System wirksam wird, hat der Vortragende auf Grund von chemischen Untersuchungen bereits vor fünf Jahren postuliert; dies konnte mit Fe^{59}-Untersuchungen voll bestätigt werden.

Aussprache: R. Joachimovits: frägt an a) auf welche Weise die Eisenmangelanämie bei Hiatushernien zu erklären ist, b) ob eine Erklärung dafür möglich ist, daß bei Rattenversuchen Injektionen mit bestimmten Kupfersalzen eine auffallende Steigerung der Erythropoese bewirken und beim Menschen ein deutlicher Effekt nicht vorhanden ist.

Schlußwort: Der Eisenmangel bei Hiatushernie wird durch dauernde kleine Blutungen aus Schleimhautläsionen infolge schlechter Durchblutung der Schleimhaut und Druck durch den Bruchring verursacht. Bezüglich der Frage wegen Steigerung der Erythropoese durch Kupferzusatz bei Ratten verweise ich auf die Tatsache, daß beim Menschen durch jede Schwermetallapplikation (Kupfer, Kobalt, auch Arsen) eine vorübergehende Erythropoesesteigerung ausgelöst werden kann. *(Selbstbericht.)*

KLEINE MITTEILUNGEN

Tagesgeschichtliche Notizen

— Das Bundesministerium für Atomfragen hat den Verband Landwirtschaftlicher Untersuchungs- und Forschungsanstalten mit der Kontrolle der Böden und Kulturpflanzen auf Radioaktivität beauftragt. Es soll festgestellt werden, ob und in welchem Umfang radioaktive Stoffe aufgenommen wurden, die aus Kernwaffenversuchen herrühren. Solche Stoffe können nämlich mit den Windströmungen auch die Bundesrepublik erreichen und durch die Niederschläge dann in den Boden gelangen. Bereits im vergangenen Winter wurde ein Netz von Kontrollflächen über ganz Westdeutschland gespannt. Von den etwa 1000 je zehn Quadratmeter großen Flächen werden in gewissen Abständen Bodenproben entnommen und von einigen Untersuchungsanstalten aufbereitet, um Art und Menge der Strahlung radioaktiver Stoffe feststellen zu können. Anschließend werden auch die Pflanzen auf diesen Kontrollflächen untersucht. Eine etwaige Zunahme an radioaktiven Stoffen ließe sich so deutlich erkennen.

— R. W. Miller berichtet in Pediatrics, 18 (1956), 1, von Untersuchungen über Atombombenwirkungen bei Kindern, die 1935 geboren und von der Atombombenexplosion in Hiroshima betroffen wurden. Unter 18 030 Kindern, die sich im Zeitpunkt der Explosion außerhalb eines Radius von 1500 m vom Explosionszentrums entfernt befanden, traten in den folgenden 10 Jahren 4 Leukämien auf, unter 1590 Kindern innerhalb eines Radius von 1500 m dagegen 10 Leukämien, also die dreißigfache Frequenz. Eine Häufung von malignen Tumoren war bei den exponierten Kindern nicht festzustellen.

— Ein neues Kortikosteroid wurde von amerikanischen Chemikern in den Forschungslaboratorien der Upjohn Co. synthetisiert, dessen Wirksamkeit die der bisher bekannten Steroide weit übertrifft. 9α-Fluor-6α-methyl-Δ1-hydrocortison ist in Tierversuchen bei parenteraler Anwendung 120mal und bei oraler Gabe 190mal so wirksam wie Hydrocortison. Damit ist diese Substanz 30—50mal wirksamer als Prednison und Prednisolon. Auf Grund dieser außergewöhnlich hohen Wirksamkeit sind ausgedehnte tierexperimentelle und klinische Untersuchungen geplant, sobald eine genügende Menge der synthetischen Substanz zur Verfügung steht.

— Wie die Amerikanische Multiple-Sklerose-Gesellschaft mitteilt, sind Schritte unternommen worden, um nachzuprüfen, ob die multiple Sklerose tatsächlich eine Infektionskrankheit ist. Diese bereits wiederholt aufgestellte Behauptung ist erneut Gegenstand einer wissenschaftlichen Debatte, seitdem die in Philadelphia tätige Bakteriologin Rose Ichelson ein Verfahren geschildert hat, mit dem es ihr gelang, Kulturen von Spirochäten anzulegen (Spirochaeta myelophthorea), die aus der Rückenmarksflüssigkeit an multipler Sklerose leidender Patienten stammten. Die geplanten Forschungsarbeiten werden sowohl an der Universität von Pennsylvanien als auch am New Yorker Montefiore-Krankenhaus durchgeführt. Außerdem besteht die Absicht, ähnliche Untersuchungen auch noch an fünf weiteren Forschungsanstalten vorzunehmen. Die Nachprüfung der Ichelsonschen Angaben wird

erhebliche Zeit in Anspruch nehmen. Jedenfalls beweisen das rege Interesse und die Aktivität der Multiple-Sklerose-Gesellschaft, daß man die Befunde von R. Ichelson durchaus ernst nimmt.

— Von pharmazeutischen Firmen, die sich durch regelmäßige Teilnahme an der Ausstellung mit der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin verbunden fühlen, ist anläßlich des 75. Jubiläums dieser Gesellschaft eine Geldsumme gestiftet worden, deren Zinsen alljährlich als „Theodor-Frerichs-Preis" für die beste, bisher nicht veröffentlichte, wissenschaftliche Arbeit auf dem Gebiet der inneren Medizin zur Verteilung kommen sollen. Bewerbungen um diesen Preis sind ohne Angabe des Verfassers unter einem Kennwort bis zum 1. Januar 1958 einzureichen an den ständigen Schriftführer der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin, Prof. Dr. *Fr. Kauffmann*, Wiesbaden, Städtische Krankenanstalten. Der Name des Verfassers, der im allgemeinen nicht älter als 40 Jahre sein soll, ist in einem verschlossenen, mit dem gleichen Kennwort versehenen Umschlag unter Beifügung des Geburtsdatums und der Anschrift beizugeben.

— Rundfunksendungen: SWF, UKW II, 6. 9. 1957, 16.00: Der Mensch in seinen ersten Lebensjahren. NDR, MW, 3. 9. 1957, 1705: Forum der Wissenschaft. Beziehungen zwischen Viren und Krebserkrankungen. Gekürzte Fassung des Vortrages von Prof. Dr. W. M. Stanley, Berkeley (USA), auf der diesjährigen Tagung der Nobelpreisträger für Medizin in Lindau. 4. 9. 1957, 10.15 und 15.15: Schulfunk. Kranke Zähne (aus der Reihe „Der Arzt spricht"). Österreichischer Rundfunk, 1. Programm, 3. 9. 1957, 8.45: Vorbeugende Medizin. Über die Rheumakranken. Manuskript: Dr. Julius Oskar Leisner.

— Arbeitstagung der Deutschen Vereinigung für den Fürsorgedienst im Krankenhaus in Heidelberg, Hotel Stiftsmühle vom 30. September bis 1. Oktober 1957. Montag, den 30. September 1957. Prof. Dr. Nitschke, Tübingen: „Die Besonderheit der Situation des Kindes im Krankenhaus." Anschließend 4 Kurzreferate v. Krankenhausfürsorgerinnen und Jugendleiterinnen aus Kinderkliniken über ihre praktische Arbeit. Nachmittags in der Orthopädischen Klinik Heidelberg-Schlierbach, Oberlehrer Müller, „Beschulung der Krankenhauskinder." Dienstag, den 1. Oktober 1957. Prof. Dr. von Baeyer, Heidelberg: „Psychologie am Krankenbett." Prof. Dr. Christian, Heidelberg: „Nichtsomatische Ursachen der Kreislaufkrankheiten." Besichtigungen. Auskunft in der Geschäftsstelle Heidelberg, Dantestraße 7.

— Die Herbsttagung der Vereinigung Niederrheinisch-Westfälischer Chirurgen findet am 11. und 12. Oktober 1957 in Bad Pyrmont unter dem Vorsitz von Prof. Fuss, Duisburg-Hamborn, Hufstr. 18, statt. Hauptvorträge: 1. Thromboembolie (Zuckschwerdt und Thies, Hamburg). 2. Einiges Neue über die Herzchirurgie (Derra, Düsseldorf). 3a. Chirurgische und hormonelle Behandlung des Mammakarzinoms (Schwaiger, Köln-Merheim). 3b. Strahlenbehandlung des Mammakarzinoms (Vieten, Düsseldorf). 4. Die Rushpinnung, eine neuartige und vielseitige Methode intramedullärer Frakturfixation (Gelbke, Göttingen).

— Oldenburgisches Landeskrankenhaus Sanderbusch. 18. Fortbildungskurs für praktische Ärzte am Krankenbett vom 16.—21. Sept. 1957. Vorwiegend klinische Visiten und Krankendemonstrationen mit Kolloquien; daneben Vorträge über aktuelle Fragen aus dem Gebiet der inneren Medizin, Chirurgie, Orthopädie, Frauenheilkunde, Kinderheilkunde, Neurologie und Röntgenologie. Beschränkte Teilnehmerzahl. Unterkunft — soweit möglich — im Hause. Unterbringung und Verpflegung zum Selbstkostenpreis. Teilnehmergebühr DM 10,—. Anmeldung: Sekretariat Prof. Dr. med. Hessel, (23) Sanderbusch (Oldb.), Landeskrankenhaus, Medizinische Klinik.

— 9. Psychotherapie-Seminar in Freudenstadt vom 21.—25. Sept. 1957. Thema: Theologische und psychologische Seelenführung und Psychotherapie bei Neurosen und Psychosen. Referenten: Dessauer: Katholische Beichte in ihrem Verhältnis zur Psychotherapie. Görres: Gibt es eine christliche Psychotherapie? Koeberle: Psychotherapie und evangelische Seelsorge. Koch: Der Baumtest und die aus ihm ersichtlichen therapeutischen Ansätze (Kurs). v. Orelli, A.: Das Übertragungsproblem aus evangel. Sicht. Riemann: Psychotherapie als Reifungshilfe. Seemann: Psychosomatik der Herz- und Kreislaufkranken und zur Psychosomatik der Fettsucht. Stolze: Hypnosebehandlung (Kurs). Winkler: Behandlung der Psychosen in moderner Sicht. Wittgenstein: Glaubens- und Gewissensfragen in der Psychotherapie und über die Traumarbeit bei Neurosen und Psychosen. Anfragen und Anmeldungen: beim Seminarbüro Dr. Graf Wittgenstein, München 23, Königinstr. 101.

— Im Rahmen der diesjährigen Tagung der Van-Swieten-Gesellschaft wird von der Wiener medizinischen Akademie für ärztliche Fortbildung gemeinsam mit den österreichischen Augenkliniken vom 26.—28. September 1957 ein augenärztlicher Fortbildungskurs veranstaltet. Anmeldungen bei der Akademie für ärztliche Fortbildung, Wien IX, Alserstraße 4. Kursgebühr für praktizierende Ärzte S 250,—, für in Ausbildung stehende Ärzte S 100,—, Tageskarten S 100,—. Der Kurs findet im Hörsaal 37 der Universität Wien, Wien I, Dr.-Karl-Lueger-Ring 1, statt. Die Kurskarte ermöglicht auch die Teilnahme an den gesellschaftlichen Veranstaltungen und Sitzungen der gleichzeitig stattfindenden Tagung der Van-Swieten-Gesellschaft.

— 23. Fortbildungslehrgang der Vereinigung der Bad Nauheimer Ärzte vom 27.—29. September 1957 im William-G.-Kerckhoff-Herzforschungsinstitut Bad Nauheim. Thema: Arteriosklerose. Referenten: L. R. Grote, Glotterbad; E. Rotter, Gießen; H. Anacker, Gießen; A. Pierach, Bad Nauheim; E. Kapal, München; H. W. Bansi, Hamburg; G. Budelmann, Hamburg; G. Schettler, Brückel, Bad Cannstatt; G. Schallock, Mannheim; H. H. Meyer, Heidelberg; R. Aschenbrenner, Hamburg; V. R. Ott, Bad Nauheim; R. May, Innsbruck. Unkostenbeitrag 10,— DM (auch für die begleitenden Damen). Unterkunftspreise: Preisgruppe A: 3,— DM, Preisgruppe B: 4,— DM, Preisgruppe C: 5,— DM, Preisgruppe D: 6,— DM, Preisgruppe E: 7,— DM, Preisgruppe F: 8,— DM, Sondergruppe: 9,— bis 12,— DM. (Sämtliche Preise ohne Frühstück und Bedienung.) Anfragen und Anmeldungen zum Fortbildungslehrgang mit Unterkunftsbestellung an das Verkehrsamt der Kurverwaltung Bad Nauheim.

Hochschulnachrichten: Erlangen: Der ehemalige Priv.-Doz. Dr. Helmuth Bauer wurde zum Priv.-Doz. für Haut- und Geschlechtskrankheiten wiederernannt. — Der ehemalige apl. Prof. Dr. Friedrich Dietel wurde zum Priv.-Doz. für Haut- und Geschlechtskrankheiten wiederernannt; ihm wurde gleichzeitig die Amtsbezeichnung apl. Prof. verliehen. — Ministerialrat a. D. Prof. Dr. F. Koelsch wurde vom Finnischen industriemedizinischen Verein zum korrespondierenden Mitgleid gewählt. — Der apl. Prof. Dr. Dr. Heinrich Paschke wurde unter Berufung in das Beamtenverhältnis auf Lebenszeit zum ao. Prof. für Zahnmedizin ernannt. — Der wissenschaftliche Assistent Dr. Georg Schmidt wurde zum Priv.-Doz. für Gerichtliche Medizin ernannt. — Der wissensch. Assistent Dr. Wolfgang Schwerd wurde zum Priv.-Doz. für Gerichtliche Medizin ernannt.

Hamburg: Die venia legendi wurde verliehen an Dr. Karl Horatz für Anästhesiologie, Dr. Burkhard Schloßhauer für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde; Dr. Johannes Lindner für Allgemeine Pathologie und spezielle pathologische Anatomie.

Heidelberg: Der Priv.-Doz. für Hygiene und Bakteriologie Dr. Helmut Jusatz wurde zum apl. Prof. ernannt.

Kiel: Prof. Dr. Horst Gärtner, Homburg (Saar), wurde zum o. Prof. für Hygiene und Bakteriologie ernannt und gleichzeitig zum Direktor des Hygieneinstituts, zum Leiter der am Hygieneinstitut bestehenden Schule für medizinisch-technische Assistentinnen sowie zum Leiter des Medizinaluntersuchungsamtes bestellt. — Die venia legendi wurde verliehen an: Dr. Walter Laux, für Psychiatrie und Neurologie, Dr. Johannes Stüben, für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Dr. Uwe Jessel, für Physikalische Medizin und medizinische Bioklimatologie sowie Dr. Klaus Goerttler, für Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie. — Doz. Dr. Gerd Beckmann wurde zum Oberarzt der Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik in Marburg ernannt und gleichzeitig an die dortige Universität umhabilitiert.

München: Der o. Prof. für Physiologie und Direktor des Physiologischen Instituts München, Dr. Richard Wagner, wurde zum Präsidenten der Deutschen Physiologischen Gesellschaft gewählt.

Beilagen: **Uzara-Werk**, Melsungen. — **KG. W. Schwarzhaupt**, Köln. — **Robugen G.m.b.H.**, Eßlingen.

Bezugsbedingungen: Vierteljährlich **DM 6.40**, für Studenten und **nicht vollbezahlte Ärzte DM 4.80** vierteljährlich zuz. DM 1.— Postgebühren. In der **Schweiz** Fr. 10.— einschl. Postgeld; in **Österreich** S. 40.— einschl. Porto; in den **Niederlanden** hfl. 5.80 + 2.35 Porto; in **USA** $ 1.55 + 0,65 Porto; **Preis des Heftes DM 1.—**. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1/4 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Quartals erfolgt. Alle 8 Tage erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Photokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastr. 1, Tel. 6 67 67. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstr. 13, Tel. 89 60 96. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 59 39 27. Postscheck München 129, Postscheck Bern III 195 48 und Postscheck Wien 109 305, Konto 408 264 bei der Bayerischen Vereinsbank München. Druck: Carl Gerber, München 5, Angertorstraße 2.